SUB REDACȚIA
RADU PĂUN

EDITURA MEDICALĂ

TRATAT DE MEDICINĂ INTERNĂ

BOLILE CARDIOVASCULARE

PARTEA III

TRATAT DE MEDICINĂ INTERNĂ

BOLILE CARDIOVASCULARE

Sub redacţia: prof. RADU PĂUN

PARTEA A III-A

Coordonator: prof. LEONIDA GHERASIM

Scanned with OKEN Scanner

COLECTIVUL DE AUTORI

Dr. BOGDAN MIRON — Şef de lucrări, Clinica de Pneumo-ftiziologie, Spitalul Filaret, Universitatea de Medicină şi Farmacie, Bucureşti

Prof. dr. BRUCKNER I. ION — Clinica Medicală, Spitalul Colţea, Universitatea de Medicină şi Farmacie, Bucureşti

Prof. dr. GHERASIM LEONIDA — Clinica Medicală III, Spitalul Clinic Municipal, Universitatea de Medicină şi Farmacie, Bucureşti

Prof. dr. IOAN ALEXANDRU — Clinica Medicală, Spitalul Sf. Pantelimon, Universitatea de Medicină şi Farmacie, Bucureşti

Prof. dr. MIHAIL ANTON — Clinica Medicală, Spitalul Colţea, Universitatea de Medicină şi Farmacie, Bucureşti

Prof. dr. NEGOIŢĂ CONSTANTIN — Clinica Medicală I, Spitalul Sf. Spiridon, Universitatea de Medicină şi Farmacie, Iaşi

Conf. dr. ORHA ION — Clinica de Cardiologie, Spitalul Fundeni, Universitatea de Medicină şi Farmacie, Bucureşti

Dr. PÂRVU VALENTIN — medic primar, Clinica Medicală III, Spitalul Clinic Municipal, Bucureşti

Prof. dr. VLAICU ROMAN — Clinica Medicală I, Universitatea de Medicină şi Farmacie, Cluj

Prof. dr. ZAGREANU ION — Clinica Medicală V, Universitatea de Medicină şi Farmacie, Cluj

Scanned with OKEN Scanner

CUPRINS

Pag.

CAPITOLUL XXIX
ATEROSCLEROZA — R. Vlaicu 7

CAPITOLUL XXX
CARDIOPATIA ISCHEMICĂ. Definiţii. Clasificare — A. Mihail . . . 43

CAPITOLUL XXXI
ANGINA PECTORALĂ — A. Mihail 47

CAPITOLUL XXXII
ANGINA INSTABILĂ — A. Mihail 95

CAPITOLUL XXXIII
INFARCTUL MIOCARDIC ACUT — A. Mihail 115

CAPITOLUL XXXIV
CARDIOPATIA ISCHEMICĂ NEDUREROASĂ — L. Gherasim, I. I. Bruckner 235

CAPITOLUL XXXV
HIPERTENSIUNEA ARTERIALĂ ESENŢIALĂ — R. Vlaicu 277

CAPITOLUL XXXVI
HIPERTENSIUNEA ARTERIALĂ SECUNDARĂ — C. Negoiţă . . . 367

CAPITOLUL XXXVII
HIPOTENSIUNEA ARTERIALĂ — C. Negoiţă 463

CAPITOLUL XXXVIII
HIPERTENSIUNEA PULMONARĂ — I. Zăgreanu 483

Scanned with OKEN Scanner

CAPITOLUL XXXIX
HIPERTENSIUNEA PULMONARĂ PRIMITIVĂ — I. Zăgreanu . . . 513

CAPITOLUL XL
CORDUL PULMONAR CRONIC — L. Gherasim, M. Bogdan 531

CAPITOLUL XLI
TROMBOEMBOLISMUL PULMONAR — L. Gherasim, V. Pârvu . . 561

CAPITOLUL XLII
EMBOLIA PULMONARĂ NONTROMBOTICĂ — L. Gherasim, V. Pârvu 641

CAPITOLUL XLIII
TUMORILE CARDIACE — I. Orha 651

CAPITOLUL XLIV
CONDIȚII CIRCULATORII HIPERKINETICE — Al. Ioan 673

CAPITOLUL XXIX

ATEROSCLEROZA

DEFINIȚIE. ISTORIC

Arterioscleroza cuprinde un grup de boli caracterizate prin îngroșarea și indurarea peretelui arterial, cu reducerea progresivă a lumenului și apariția unor tablouri clinice ischemice în teritoriul arterial interesat.

Ateroscleroza, cea mai răspîndită afecțiune din acest grup, interesează arterele mari și medii de tip elastic și muscular și se caracterizează prin depunerea focală, diseminată, de diverse lipide, hidrocarbonate, componente sanguine, țesut fibros și calciu în intima arterelor, care își pierd elasticitatea și își îngustează lumenul. Ateroscleroza poate însoți sau accentua alte forme majore ale arteriosclerozei cum sînt calcifierile focale și arterioscleroza din hipertensiunea arterială și diabetul zaharat. În aceste afecțiuni, în care este frecvent asociată, arterioscleroza constă în modificări degenerative cu hialinoza intimei și mediei arterelor mici și arteriolelor din splină, pancreas, suprarenale, rinichi (2, 52). Calcifierile focale, localizate la nivelul mediei arterelor musculare de calibru mediu, apar ca rezultat al degenerării celulelor musculare netede urmate de depunerea de calciu. Arterioscleroza apare la vîrste peste 50 de ani, indiferent de sex, afectînd arterele membrelor inferioare, superioare, viscerale (scleroza Mönckeberg) sau arterele cerebrale (scleroza Fahr).

Ateroscleroza, identificată ca prezentă și la mumiile egiptene, își are originea numelui în grecescul „athere" = terci, ce se referă la conținutul amorf, păstos al plăcii ateroscleroticе avansate. Leonardo da Vinci, în secolul al XVI-lea, descrie prezența, la cadavre, a vaselor sclerozate. Albrecht von Haller introduce termenul de aterom în secolul al XVIII-lea, iar Marchand introduce termenul de ateroscleroză în 1904. În secolul al XIX-lea, Virchow sugerează, ca mecanism de producere al ateromului, inhibiția cu substanțe din sînge, iar Rokitanski consideră importantă interacțiunea peretelui arterial cu sîngele. După 1910 apar preocupări pentru studiul rolului lipidelor și colesterolului în patogeneza aterosclerozei (Windhaus, Aschoff, Anitschikow) (2, 54).

Scanned with OKEN Scanner

Ateroscleroza, prin manifestările sale coronariene, cerebrale, periferice, viscerale, constituie, în țările dezvoltate economic, principala cauză de mortalitate a populației adulte. Deși clinic este prezentă doar în 9—10% din totalul populației, se instalează după vîrsta de 50 de ani la peste 75% din cazuri. Boala este neuniform răspîndită din punct de vedere geografic, manifestîndu-se în grupuri populaționale cuprinzînd aproximativ o pătrime din populația globului, cu răspîndire maximă în zonele temperate ale Americii de Nord, Europei și Uniunii Sovietice. Boala este mai puțin răspîndită în Asia, Orientul apropiat, Africa, America Centrală și de Sud și este rară la femei tinere. Este cauza majoră de deces între 35 și 44 de ani; mortalitatea generată de boală crește rapid cu vîrsta, între 55 și 64 de ani reprezentînd 35% din totalitatea deceselor. Dacă mortalitatea între 35 și 44 de ani este de 5,2 ori mai mare pentru bărbați decît pentru femei, între 65 și 74 de ani este de numai 2,4 ori mai mare (52). Nu au fost constatate diferențe importante între diferitele rase umane privitor la incidența și prevalența bolii, în condiții similare socio-economice.

Studiile epidemiologice au condus la ideea unor „factori de risc" datorită unei insuficiente demonstrări a implicării lor ca factori certi în etiologia bolii. Factorii de risc cuprind un număr de factori, condiții și obiceiuri prezente mai frecvent la persoanele care fac ateroscleroza față de populația generală (2). Majoritatea pacienților, sub 65 de ani, afectați de ateroscleroză, au identificabili unul sau mai mulți factori de risc, în afara celui reprezentat de vîrstă. Prezența mai multor factori de risc mărește în mod semnificativ incidența de apariție a bolii și complicațiilor sale. Factorii de risc pot fi analizați, din perspectiva posibilității influențării lor, prin mijloace preventive, igenico-dietetice sau tratament medicamentos (2). Factorii neinfluențabili sînt: hiperlipoproteinemia, diabetul zaharat, nivelurile scăzute de HDL. Alți factori de risc posibili sînt: sedentarismul, situațiile conflictuale și stresul, tipul de personalitate, contraceptivele orale, microelementele, vasectomia.

În experiența țării noastre s-a dovedit că următorii factori au o pondere deosebită în determinismul bolii: hiperlipoproteinemia, hipertensiunea arterială, fumatul, obezitatea, tulburări ale metabolismului glucidic, sedentarismul, factorii psihosociali. De cele mai multe ori ei se găsesc combinați („determinismul plurifactorial" al aterosclerozei) și este dificilă evaluarea semnificației și ponderii lor individuale. Evoluția îndelungată a procesului patologic modifică, de asemenea, radical relația cauzală în funcție de stadiul bolii. Factorii de risc pot acționa concomitent, ceea ce poate modifica aspectul dintre ei și apariția bolii (49).

Hiperlipoproteinemiile (HLP). Constituie unul din factorii de risc cel mai bine documentat. Implicarea acestuia în patogeneza bolii a fost sugerată de o serie de investigații:

— experimentale (diete hipercolesterolemice la animale);

— histopatologice (acumularea colesterolului la nivelul plăcii aterosclerotice) (52);

— decelarea hiperlipemiei în grupuri populaţionale cu boala clinic manifestă;

— studiul genetic al hiperlipoproteinemiilor asociate cu instalarea prematură a bolii;

— studii epidemiologice ale nivelului seric al colesterolului în diferite populaţii.

Hipercolesterolemia şi hipertrigliceridemia reprezintă importanţi factori de risc pentru ateroscleroză, aşa cum rezultă din numeroase studii epidemiologice (2). Studiile epidemiologice prospective (longitudinale) au arătat că într-o populaţie urmărită pe o anumită perioadă de timp (5—10 ani), incidenţa aterosclerozei coronariene a fost de 3—4 ori mai mare la subiecţii cu o colesterolemie de peste 260 mg% decît la cei care prezentau un nivel al colesterolului seric sub 200 mg%. Este, de asemenea, cunoscut că bolnavii cu ateroscleroză prezintă o medie a lipidelor serice mai crescută decît a subiecţilor sănătoşi, de vîrstă similară. Se cunosc şi numeroase cazuri de subiecţi clinic sănătoşi care prezintă hiperlipemie. Astfel de subiecţi sînt consideraţi ca aflîndu-se în stadii incipiente de instalare a aterosclerozei. Pentru practică este important de reţinut că o colesterolemie de peste 220 mg%, un nivel al trigliceridelor serice peste 170 mg% şi, respectiv, o lipemie de peste 800 mg% trebuie considerate ca reprezentînd factori de risc pentru ateroscleroză.

Nu toate hiperlipemiile sînt însă aterogene. Mult mai multe informaţii şi concluzii pot fi obţinute prin studiul repartiţiei colesterolului

Tabelul I

Compoziţia lipoproteinelor izolate de la subiecţi normali

Clase de lipoproteine	Densitatea (g/ml)	Mobilitatea electroforetică	Prot.	TGL.	Compoziţia (%) Colest.		Fosfolip.
					liber	ester	
Chilomicroni	0,94	origine	1—2	85—95	1—3	2—4	3—6
VLDL	0,94—1,006	pre-beta	6—10	50—65	4—8	16—22	15—20
LDL	1,006—1,063	beta	18—22	4—8	6—8	45—50	18—24
HDL	1,063—1,21	alfa	45—55	2—7	3—5	15—20	26—32

Prot. = proteine; TGL. = trigliceride; Colest. = colesterol; Fosfolip. = fosfolipide.

seric pe unitatea de lipid transportor, adică pe lipoproteine (11). Aşa, de exemplu, o hipercolesterolemie care este datorită unei creşteri a concentraţiei LDL-colesterol are semnificaţia nu a unui parametru modificat patologic, ci a unei adevărate boli. Lipidele, inclusiv colesterolul şi trigliceridele, sînt transportate în circulaţie sub forma unor complexe lipoproteice numite lipoproteine (26).

Principalele clase de lipoproteine — chilomicronii, lipoproteinele de densitate foarte joasă (VLDL), lipoproteinele cu densitate intermediară (IDL), lipoproteinele cu densitate joasă (LDL) şi lipoproteinele cu densitate înaltă (HDL) — sînt în mod curent clasificate în funcţie de anumite proprietăţi fizico-chimice, ca densitatea sau mobilitatea electroforetică (tabelul I). Sînt particule sferice alcătuite dintr-un nucleu de trigliceride

Scanned with OKEN Scanner

și esteri de colesterol, învelite la suprafață de fosfolipide, colesterol liber și proteine (fig. 1).

Apoproteinele sînt constituentele proteice ale lipoproteinelor; principalele lor caracteristici și funcții sînt redate în tabelul II. Fiecare tip de lipoproteină are în compoziție una sau mai multe apoproteine cu o importantă funcție în metabolismul acestora, mediind legarea lipoproteinei de receptori specifici de pe suprafața celulelor. Captarea lipoproteinelor prin intermediul receptorilor celulari este mecanismul prin care acestea sînt îndepărtate din circulație și catabolizate (5, 36).

Chilomicronii sînt sintetizați la nivel intestinal pentru a transporta trigliceridele și colesterolul provenite din alimentație. Ajunse în circulație, trigliceridele din compoziția lor, sînt hidrolizate sub acțiunea lipoproteinlipazei (LPL) cu producerea unor resturi de chilomicroni, cu un

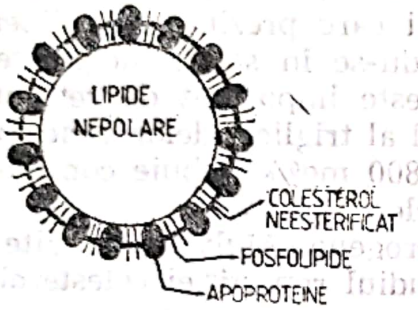


Fig. 1. — Reprezentarea schematică a structurii lipoproteinelor.

mai mare conținut în colesterol, care sînt rapid îndepărtate din circulație la nivel hepatic prin intermediul receptorilor pentru Apo B și Apo E, colesterolul din conținutul lor fiind convertit în acizi biliari și excretat în bilă sau utilizat la biosinteza membrelor și lipoproteinelor hepatice.

VLDL, lipoproteine bogate în trigliceride, sînt sintetizate în ficat, iar în circulație, sub acțiunea unor lipaze (lipoproteinlipaza-LPL, lipaza hepatică-LH, lecitin-colesterol-acil-transferaza-LCAT), sînt transformate în IDL prin eliberare de acizi grași liberi, ulterior utilizați ca sursă de energie în țesături. IDL, sînt fie rapid îndepărtate din circulație. la nivel hepatic, prin intermediul receptorilor de Apo E și B, fie transformate în LDL, sub acțiunea lipazelor. Datorită îndepărtării trigliceridelor din VLDL, IDL și consecutiv LDL devin încărcate cu o mare cantitate de colesterol. *LDL* este principala lipoproteină transportoare de colesterol, fiind metabolizată la nivel hepatic și în țesuturi extrahepatice, prin intermediul receptorilor de Apo B 100. *HDL,* derivat din mai multe surse (chilmicroni, VLDL, LDL), se pare că joacă un rol important în captarea și redistribuirea colesterolului între țesuturi (26). LDL acționează aterogen pe cînd HDL este un factor protector față de acest proces.

Tulburări în metabolismul lipoproteinelor, la nivel de sinteză, catabolism sau transport, sînt responsabile de un grup de boli metabolice: hiperlipoproteinemiile (HLP) primare și secundare. HLP primare sînt generate de un defect genetic al metabolizării particulelor lipoproteinice, pe cînd în cele secundare tulburarea de metabolism este cauzată de o boală de bază: diabet, hipotiroidism, sindrom nefrotic (7).

Scanned with OKEN Scanner

Hiperlipoproteinemiile au fost clasificate în funcţie de fracţiunea lipoproteică crescută ca urmare a tulburării metabolizării ei (tabelul III). Tipul de hiperlipoproteinemie, în sine, nu este o boală, ci reprezintă un grup de boli care afectează asemănător concentraţia plasmatică a lipoproteinelor, conducînd la un tip similar de migrare electroforetică a acestora. Două boli genetice ale metabolismului lipoproteinelor (tipurile II a şi III) sînt însoţite de o instalare precoce a aterosclerozei (26).

Tabelul II

Caracteristicile şi funcţiile apoproteinelor

Apoproteina	Clasa de lipoproteine	Concentraţia plasmatică (mg/dl)	Greutate moleculară	Funcţii
A-I	Chilomicroni HDL	120	28 300	Cofactor al LCAT, rol structural în HDL
A-II	Chilomicroni HDL	35	17 400	Cofactor al LH, rol structural în HDL
A-IV	Chilomicroni	15	46 000	?
Apo-Lp(a)	LDL, HDL	10	900 000	?
B-100	VLDL, LDL	100	250 000	Leagă receptorul de LDL, rol structural în VLDL, LDL
B-48	Chilomicroni	urme	120 000	Rol structural în chilomicroni
C-I	Chilomicroni VLDL, HDL	7	6 300	Cofactor al LCAT
C-II	Chilomicroni HDL, VLDL	4	8 800	Cofactor al LPL
C-III	Chilomicroni VLDL, HDL	13	8 800	Cofactor al LPL
D	HDL	6	32 500	?
E2-4	Chilomicroni VLDL, HDL	5	37 000	Leagă receptorul specific
F	HDL	2	30 000	?
G	HDL	—	72 000	?
H	Chilomicroni	10	43 000	Cofactor al LPL

LCAT=lecitin-colesterol acil transferaza; LH=lipaza hepatică; LPL=lipoprotein-lipaza.

Hipercolesterolemia familială se transmite cu caracter dominant determinat de o singură genă şi se caracterizează prin reducerea pînă la dispariţie a receptorilor celulari de LDL (care leagă Apo B 100 şi Apo E) din ţesuturi, bolnavii prezentînd niveluri mult crescute de LDL în circulaţie; la pacienţii homozigoţi (frecvenţa 1 : 1 000 000 în populaţia generală) care au concentraţia de LDL circulante de şase ori mai mare ca la normal, debutul clinic al aterosclerozei este înainte de 10 ani, decesul survenind în a doua decadă a vieţii, prin infarct miocardic sau alte complicaţii ale aterosclerozei. Şi heterozigoţii prezintă, de la naştere, niveluri crescute ale LDL, de două ori faţă de normal, în sîngele din cordonul ombilical; ateroscleroza se instalează în a III-a decadă a vieţii, cu maximul incidenţei în decada a IV-a; 5% din pacienţii cu infarct miocardic sînt heterozigoţi ai acestei boli (5), iar din cei care fac un infarct mio-

Scanned with OKEN Scanner

Tabelul III

Date rezumative privind tipurile de hiperlipoproteinemie

Tip	Modificări electroforetice	Modificări ale lipidelor		Manifestări clinice care se pot asocia	Indicații dietetice	Medicația hipolipemiantă
		Colesterol	Trigliceride			
I	Creșterea chilomicronilor	normal sau crescut	mult crescute	Hepatomegalie. Crize dureroase abdominale	Reducerea grăsimilor; se admit grăsimi din lactate	
IIa	Hiperbeta	mult crescut	normale	Xantelasmă. Xantomatoză tuberotendinoasă	Reducerea consumului de grăsimi saturate și colesterol. Se recomandă uleiuri vegetale, polinesaturate (de exemplu: ulei de porumb sau de in)	Colestiramină (Questran, Cuemid) 8—12 g/zi fracționate în timpul meselor principale; D-tiroxină 4—8 mg/zi; sitosterol 15—30 g/zi; Acid nicotinic 3—6 g/zi
IIb	Hiperbeta+creșterea prebeta	mult crescut	crescute	Ca mai sus; în plus se asociază, mai frecvent ca în tipul IIa, supragreutatea și tulburările de glicoreglare	Ca în tipul IIa; Slăbire în caz de supragreutate	Ca mai sus; se asociază clofibrat pentru reducerea trigliceridelor
III	Aspect de „beta lată"	mult crescut	mult crescute	Xantomatoză tuberotendinoasă și palmară	Ca în tipul IIb	Clofibrat 1,5—2 g/zi, în curs de 4—6 săptămîni, alternativ cu acid nicotinic; D-tiroxină
IV	Hiperbeta	moderat crescut	mult crescute	Hepatomegalie moderată. Xantoame eruptive. Supragreutatea și diabetul zaharat se asociază frecvent	Slăbire. Reducerea hidraților de carbon; 40—50% din calorii sub formă de grăsimi	Clofibrat; Acid nicotinic
V	Creșterea chilomicronilor și a fracțiunii prebeta	crescut	foarte mult crescute	Ca în tipul I Ca în tipul IV	Slăbire. Reducerea grăsimilor și a hidraților de carbon Regim hiperprotidic	Acid nicotinic Antidiabetice orale (cînd este cazul)

Tipurile IIa, IIb, și IV sînt destul de frecvent întîlnite, în timp ce tipurile I, III și V sînt mai rare.

Scanned with OKEN Scanner

cardic sub 60 de ani, unul din 20 este heterozigot cu hipercolesterolemie familială.

Tipul III de hiperlipoproteinemie are ca substrat patogenetic un defect genetic constînd în sinteza unei apoproteine E disfuncţionale (apo E_2), care nu se poate lega, în mod normal, de receptorul specific (apo B—apo E) (figura 2). Acest tip se caracterizează, în consecinţă, prin acumu-

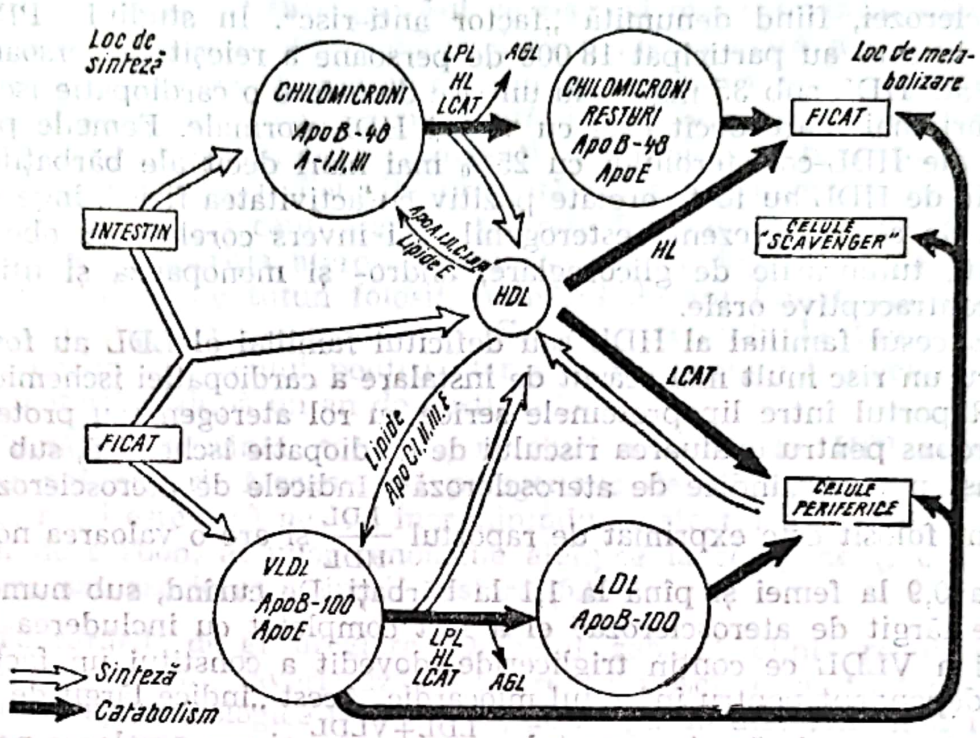


Fig. 2. — Metabolismul lipoproteinelor (LPL=lipotrotein lipaza; LH = lipaza hepatică; LCAT = lecitin colesterol acil-transferaza; Apo=apoproteina; AGL=acizi graşi liberi; HDL=lipoproteine cu densitate înaltă; LDL=lipoproteine cu densitate joasă; VLDL=lipoproteine cu densitate foarte joasă).

larea în plasmă a resturilor de chilomicroni, VLDL sau IDL, care migrează electroforetic într-o bandă comună (broad β), complexul lipoproteic fiind denumit β-VLDL. Manifestarea clinică şi biochimică a bolii apare după vîrsta de 20 de ani, exceptînd xantoamele tuberoase sau *xantoma striata palmaris*. Ateroscleroza fulminantă şi severă se instalează în decada a treia de viaţă în teritoriul coronarian, carotidian sau al aortei abdominale cu ramurile sale (52).

Aceste afecţiuni au o mică incidenţă în populaţia generală şi nu sînt responsabile de numărul mare de pacienţi cu ateroscleroză, dar oferă posibilităţi deosebite de a pătrunde în mecanismul intim al implicării lipoproteinelor în ateroscleroză. Importanţa înţelegerii acestor boli constă în paralelismul care se poate stabili între tulburarea genetică a metabolismului lipoproteinelor şi aceea indusă prin factori ca dieta bogată în acizi graşi saturaţi, colesterol, contraceptive orale etc.

Circa 80% din colesterolul plasmatic este transportat în fracţiunea LDL. Astfel, subiecţii cu niveluri crescute ale LDL prezintă un risc crescut de instalare a aterosclerozei, chiar şi raportat la populaţia generală.

Scanned with OKEN Scanner

Într-o populaţie cu niveluri „normale" ale LDL, o comparaţie a subiecţilor cu niveluri serice sub 119 mg% cu aceia prezentînd niveluri peste 150 mg% (corespunzătoare unui colesterol plasmatic de aproximativ 230 mg%) arată o netă diferenţă în rata de apariţie a afectării aterosclerotice, mult mai mare la cei cu LDL crescut (7).

HDL este invers corelată cu riscul de apariţie a bolilor cardiovasculare şi este considerată a avea rol protector în instalarea precoce a aterosclerozei, fiind denumită „factor anti-risc". În studiul PROCAM (1987) la care au participat 18 000 de persoane a reieşit că persoanele cu valori ale HDL sub 35 mg/dl au un risc de a face o cardiopatie ischemică de 7 ori mai mare decît cele cu valori HDL normale. Femeile prezintă valori ale HDL-colesterolului cu 25% mai mari decît ale bărbaţilor. Nivelurile de HDL au fost corelate pozitiv cu activitatea fizică, ingestia moderată de alcool, prezenţa esterogenilor şi invers corelate cu obezitatea, fumatul, tulburările de glicoreglare, andro- şi menopauza şi utilizarea unor contraceptive orale.

Excesul familial al HDL sau deficitul familial al LDL au fost asociate cu un risc mult mai scăzut de instalare a cardiopatiei ischemice (52).

Raportul între lipoproteinele serice cu rol aterogen sau protector a fost propus pentru evaluarea riscului de cardiopatie ischemică, sub forma unor aşa-numite „indice de ateroscleroză". Indicele de ateroscleroză mai frecvent folosit este exprimat de raportul $\frac{LDL}{HDL}$ şi are o valoarea normală pînă la 0,9 la femei şi pînă la 1,1 la bărbaţi. De curînd, sub numele de „indice lărgit de ateroscleroză" el a fost completat cu includerea în raport şi a VLDL ce conţin trigliceride, dovedit a constitui un factor de risc independent pentru infarctul miocardic. Acest „indice lărgit de ateroscleroză" se exprimă prin raportul $\frac{LDL+VLDL}{HDL}$ şi are o valoare normală de pînă la 2,5 la femei şi pînă la 3,5 la bărbaţi. Valorile mai scăzute ale celor 2 indici la femei sînt puse în legătură cu o concentraţie serică mai crescută de HDL faţă de bărbaţi, ce se datoreşte creşterii sub influenţa esterogenilor a subfracţiei HDL_2.

„Indicele lărgit de ateroscleroză" este apreciat de unii autori (Mertz) ca un bun indicator de risc al tulburărilor metabolismului lipidic şi ca cel mai bun discriminator actual între bolnavii cu cardiopatie ischemică şi subiecţii de control de vîrstă identică (29 a).

Considerarea împreună a concentraţiilor colesterolului, trigliceridelor, LDL şi HDL poate evalua riscul coronarian precum şi necesitatea unui tratament. În general, tratamentul nu este indicat cînd valorile colesterolului şi trigliceridelor sînt sub 200 mg/dl, dar este de luat în considerare la valori ale colesterolului peste 300 mg/dl.

Hipertensiunea arterială este un factor important de risc pentru ateroscleroză, îndeosebi cu localizare coronariană şi cerebrală. Riscul creşte progresiv cu creşterea valorilor tensiunii arteriale; după vîrsta de 50 de ani devine un factor de risc de mai mare importanţă decît hipercolesterolemia. În studiul Framingham se apreciază incidenţa aterosclerozei coronariene, la bărbaţi de vîrstă medie şi tensiune arterială peste 160/95 a fi de 5 ori mai mare decît la cei normotensivi, 140/90 mmHg sau sub aceste valori. Hipertensivii, indiferent de sex, prezintă aceeaşi

Scanned with OKEN Scanner

rată de afectare aterosclerotică, valoarea presiunii diastolice părînd a fi mai importantă. Riscul pentru ateroscleroză scade odată cu reducerea, prin tratament, a valorilor tensiunii arteriale. Astfel, o valoare diastolică menținută medicamentos sub 100 mmHg duce la o scădere a incidenței cardiopatiei ischemice sau a accidentului vascular cerebral (2).

Fumatul. Un mare număr de studii atestă o legătură directă între fumat și ateroscleroză. Este factorul de risc cel mai ușor influențabil, reducerea sau eliminarea lui conducînd la scăderea clară a riscului de a dezvolta ateroscleroza. Studii internaționale demonstrează o creștere de 1,6 ori a mortalității totale, a mortalității prin boli cardiovasculare și a incidenței și mortalității prin cardiopatia ischemică, la bărbații fumători față de cei nefumători. Femeile prezintă același gradient de risc ca al bărbaților, corelat cu cantitatea de țigarete fumate. Gradul de implicare a fumatului în apariția aterosclerozei este direct dependent de numărul de țigarete, tipul de tutun folosit, numărul de ani fumat, continuitatea sau discontinuitatea obiceiului etc. Cei care renunță la fumat au un prompt declin al riscului pentru ateroscleroză, atingînd nivelul de risc al nefumătorilor, după un an de abstinență.

Fumătorii prezintă, totodată, niveluri scăzute de HDL-colesterol, față de nefumători. Mecanismul patogenetic de influențare a instalării aterosclerozei este încă neclar, incriminîndu-se efectul nicotinei, al monoxidului de carbon, al unor fenomene alergice la componenți din fumul de țigară, sau asocierea acțiunii acestora (52).

Tulburările de glicoreglare. Diabetul zaharat clinic manifest, îndeosebi cel juvenil, favorizează instalarea aterosclerozei, fapt confirmat prin studii epidemiologice prospective, de lungă durată. Tinerii și femeile diabetice prezintă un risc mai mare decît bărbații diabetici. Riscul de instalare al aterosclerozei nu pare a fi direct legat de gradul hiperglicemiei. Scăderea glicemiei prin tratament insulinic nu pare a influența mortalitatea prin ateroscleroză. Mecanismul patogenetic al asocierii aterosclerozei cu diabetul zaharat este încă insuficient elucidat, iar reversibilitatea procesului aterogen, odată cu compensarea tulburărilor de glicoreglare, încă insuficient documentată (2, 12).

Obezitatea. Deși efectul independent al acestui factor de risc asupra instalării atelosclerozei a fost pus la îndoială, date recente asupra unor investigații epidemiologice, pe termen lung, pe unele populații, arată că obezitatea este un important factor de risc, independent de asocierea cu alți factori.

Obezitatea este însă frecvent asociată cu alți trei factori de risc importanți: hiperlipoproteinemia, hiperglicemia și hipertensiunea arterială. Tocmai de aceea, prin multitudinea de mecanisme patogenetice prin care se interrelaționează, obezitatea reprezintă singură sau asociată, un factor de risc pentru ateroscleroză (2, 52).

Tipul de personalitate și stresul. Date clinice valide sugerează o asociere a aterosclerozei cu tipul de personalitate, stresul emoțional, anxietatea, situațiile conflictuale. Se pare că tipul A de personalitate, caracterizat prin agresivitate, ambiție, competivitate, tendința de a face în

Scanned with OKEN Scanner

timp scurt cît mai multe lucruri, de a fi deseori angrenat în situaţii conflictuale, are de două ori mai mare risc de ateroscleroză decît tipul B, indiferent de sex (2, 49, 52).

Sedentarismul pare să influenţeze instalarea aterosclerozei. Activitatea fizică poate influenţa rata instalării cardiopatiei ischemice şi, posibil, a aterosclerozei în general, fără a fi pe deplin precizat dacă acţiunea se exercită asupra peretelui arterial sau asupra altor factori de risc (49). O activitate fizică regulată este considerată a fi un element indispensabil într-un program de profilaxie a aterosclerozei şi de menţinere a stării de sănătate.

Alţi factori cu posibil risc în aterogeneză sînt:

— *alimentaţia:* consumul de colesterol şi grăsimi saturate, consumul de hidraţi de carbon, cantitatea de sare din alimente, consumul de alcool, conţinutul alimentelor şi al apei de băut în microelemente (magneziu, clor, seleniu, zinc — ca protectoare — cadmiu, magneziu şi plumb — ca dăunătoare);

— *diateza urică;*

— *menopauza* — andropauza, contraceptivele orale;

— *factori familiali,* sau *genetici* (inclusiv pentru producerea hipertensiunii arteriale, a diabetului zaharat, a hiperlipoproteinemiei);

— *factori infecţioşi, toxici* şi *imunologici* (cu acţiune la nivelul peretelui arterial).

ATEROGENEZA

Deceniul actual a cunoscut o creştere rapidă a informaţiilor privind procesele biochimice şi celulare implicate în procesul de ateroscleroză. Totuşi, o teorie unitară a patogeniei aterosclerozei, care să explice atît modul de acţiune individual al factorilor de risc, cît şi calea comună a dezvoltării leziunilor aterosclerotice, nu a fost încă definitivată. Trecerea în revistă a principalelor date de patogenie acumulate necesită o descriere a morfopatologiei leziunilor aterosclerotice elementare şi o prezentare a morfologiei şi funcţiilor principalelor celule implicate în geneza acestor leziuni.

Histologia peretelui arterial. Peretele arterial este alcătuit din 3 straturi: intima, media şi adventicea. *Intima* normală a arterelor elastice şi musculare este în grosime de aproximativ 100—130 μm reprezentînd 1/6 din grosimea peretelui (41). Este compusă din monostratul celulelor endoteliale (în contact cu fluxul sanguin), aşezate pe o membrană bazală şi susţinute de o matrice conjunctivă, alcătuită din elastină şi colagen, cu rare celule musculare netede şi mononucleare derivate din circulaţie. *Media,* alcătuită din multiple straturi de celule musculare netede, despărţite prin lame de ţesut elastic, este limitată spre intimă şi spre adventice de lamina elastică internă şi ,respectiv, externă. Spaţiul interstiţial dintre celulele musculare netede conţine cantităţi variabile de elastină, colagen, glicozaminoglicani, secretate de către acestea. *Adventicea,* cu o struc-

Scanned with OKEN Scanner

tură elastică și colagenică, cu fibroblastul ca celulă predominantă, este suportul mecanic al mediei, asigurînd totodată și nutriția 1/3 externe a vasului, prin *vasa-vasorum*, drenajul limfatic și inervația arterei (21, 47, 52).

Morfopatologia leziunilor aterosclerotice. Ateroscleroza afectează arterele de tip elastic și muscular de calibru mediu și mare. Pe arterele medii leziunile au mai ales caracter protruziv, iar pe cele mari, cum ar fi aorta, leziunile au caracter dilatativ, anevrismal. Există o distribuție preferențială a aterosclerozei în arborele arterial. De exemplu, aorta abdominală este, de obicei, mai afectată decît cea toracică, iar arterele renale par protejate, cu excepția ostiilor. Arterele coronare sînt, de obicei, printre cele mai afectate, dar leziunile apar preferențial în primii 5—6 cm de la emergență. Se presupune că forțele mecanice dependente de condițiile hemodinamice au rol în această dispoziție topografică, dar nu sînt excluse și diferențe histologice dintre diversele segmente arteriale, în prezent insuficient cunoscute.

Leziunile aterosclerotice de bază sînt constituite de striurile lipidice și plăcile fibroase. Ultimele se pot complica prin ulcerare, trombozare etc., complicațiile fiind responsabile cu cele mai grave manifestări clinice. Există încă o leziune, îngroșarea difuză a intimii, a cărui rol de precursor al aterosclerozei avansate este controversat. Tehnicile histopatalogice recente de identificare precisă a originii celulelor din leziuni aterosclerotice avansate cu ajutorul anticorpilor monoclonali marcați au permis decelarea tipului precursorilor celulelor spumoase cu grad maxim de încărcare lipidică.

Striurile lipidice reprezintă zone decolorate ale suprafeței endoteliale arteriale, care apar în copilărie și adolescență și pot cuprinde, de exemplu, pînă la jumătate din suprafața aortei înainte de vîrsta de 30 de ani. Microscopic se constată existența, în subintimă, de macrofage încărcate cu lipide, însoțite, în forme mai avansate, de celule musculare netede migrate din medie, de asemenea încărcate lipidic. Este probabil ca aceste celule de epurare („scavenger cells") să se acumuleze în număr anormal de mare acolo unde există condiții de infiltrare subintimală de lipoproteine, mai mare decît în mod obișnuit. Problema majoră constă în demonstrarea evolutivității acestor leziuni spre formele mai avansate reprezentate de plăcile fibroase. Distribuția topografică inițială a striurilor lipidice este similară cu a aterosclerozei avansate. Tendința actuală este de a considera că, în majoritatea cazurilor, striurile lipidice sînt precursoarele plăcilor fibroase (45, 46). Totuși, în unele cazuri, destul de numeroase, striurile lipidice rămîn neevolutive sau chiar regresează, prin mecanisme a căror elucidare ar putea fi folositoare în modularea procesului aterogen.

Îngroșarea intimală difuză constă în existența mai multor straturi de celule musculare netede migrate subintimal și înconjurate de țesut conjunctiv, în zonele arteriale cu solicitare hemodinamică crescută. Evoluția spre leziuni atelosclerotice este incertă.

Plăcile fibroase reprezintă leziunile aterosclerotice avansate protruzive, care îngustează lumenul arterial pînă la posibila obstrucție. Sînt alcătuite dintr-un centru, cu lipide extracelulare și resturi celulare necro-

607.154

BIBLIOTECA ... „ION ANDREI" IAȘI

Scanned with OKEN Scanner

tice (macrofage și miocite transformate în celule spumoase), situate în profunzimea intimei și acoperite de o pătură fibromusculară protruzivă în lumen, conținînd celule musculare netede modificate (aplatizate) înconjurate de o matrice densă de țesut conjunctiv (figura 3), care include și alte celule, inclusiv limfocite T și B. Pe măsură ce progresează centrul lipidonecrotic, pătura fibroasă se îngustează, ruperea ei ducînd la apariția leziunilor complicate. Acestea constau din ulcerarea plăcii, hemoragiile în placă, calcificarea, și, mai ales trombozarea, ca și dilatarea anevrismală, ruptura vasului sau embolizarea unui fragment de placă. Leziunile complicate răspund de majoritatea manifestărilor clinice ale bolii aterosclerotice.

Cercetări recente au dovedit existența unor diferențe marcate de conținut lipidic sau de țesut conjunctiv între leziunile aterosclerotice avansate din diverse teritorii topografice. Astfel, în arterele femurale domină, de obicei, elementul conjunctiv, iar în coronare, cel lipido-necrotic. Este de notat însă că aspectul morfologic depinde în mare măsură de factorul de risc dominant. La fumători, predomină leziunile de tip conjunctiv, iar la hipercolesterolemici, leziunile cu încărcare lipidică marcată. Se încearcă aprofundarea acestor relații cu posibile implicații patogenetice.

Celulele arteriale și sanguine implicate în aterogeneză.

Datele de biologie celulară acumulate în ultimii ani demonstrează că arborele vascular, în particular cel arterial, reprezintă un țesut cu funcții metabolice deosebit de dezvoltate. Pe de altă parte, procesul aterosclero-

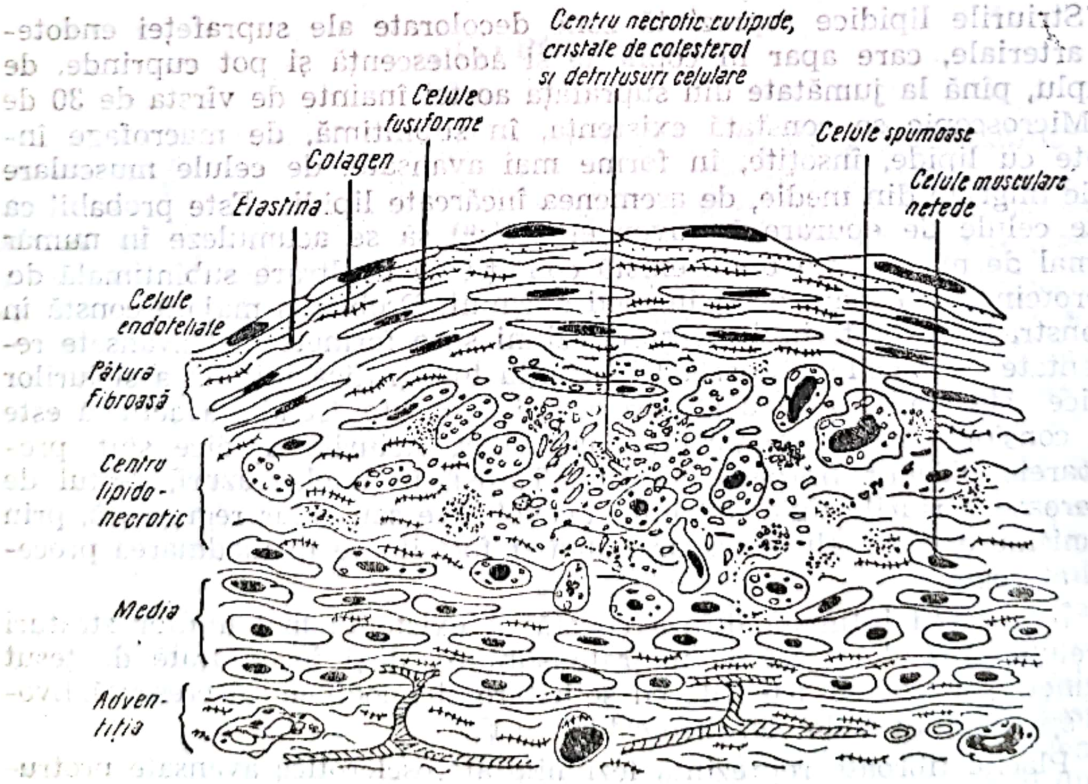


Fig. 3. — Reprezentarea schematică a structurii unei plăci fibroase umane.

rotic se dovedește a fi un fenomen mai degrabă proliferativ decît degenerativ, în care interferarea cu metabolismul celulelor vasculare joacă un rol central. În acest sens, patru tipuri de celule din peretele arterial și din sînge sînt implicate în patogenia leziunilor aterosclerotice: celulele endoteliale, celulele musculare netede, macrofagele și trombocitele.

Celulele endoteliale au cîteva funcții metabolice, dintre care unele sînt interferate în cursul procesului aterogen.

Fig. 4. — Placă fibroasă aortică la microscopia optică (rezorcină-fucsină, ×100).

Funcția de transport transendotelial se realizează prin fenomenul denumit transcitoză, prin care celulele endoteliale pot prelucra în parte lipoproteinele eliberate ulterior în subintimă (39—41). În vederea preluării unor molecule, celulele endoteliale sînt dotate cu diferite tipuri de receptori, incluzînd receptorii pentru LDL, pentru factorii de creștere și pentru substanțe farmacologice.

Transportul prin receptori este supus legilor farmacocinetice dependente, în parte, de concentrația substanțelor transportate, iar, pe de altă parte, de cantitatea și calitatea receptorilor, determinate genetic și care influențează corespunzător transportul specific. În afara acestui tip de transport, există și un transport transendotelial nespecific, prin căi cu afinitate joasă, care ar fi răspunzător, de exemplu, de transportul transendotelial a circa unei treimi din lipoproteine. În cazul leziunilor parțiale ale endoteliului, transportul nespecific al lipoproteinelor prin zona joncțiunilor intercelulare poate crește considerabil.

Endoteliul reacționează la diferitele modalități de lezare prin fenomenul de replicare în monostrat și prin funcția de sinteză a matricei conjunctive care formează membrana bazală subiacentă (19, 22). Dacă leza-

Scanned with OKEN Scanner

rea unei anumite zone endoteliale este repetată, celulele ce mărginesc această zonă își pot pierde capacitatea de replicare, iar celulele endoteliale aflate mai la distanță nu pot reface endoteliul lezat, deoarece nu au capacitatea de a migra peste celulele endoteliale de la marginea leziunii. Fenomenul are un rol important în declanșarea procesului trombotic și, eventual, aterogen în zonele vasculare supuse traumelor hemodinamice repetate.

Celulele endoteliale au proprietăți antitrombotice nu numai prin capacitatea lor mare de regenerare, dar și prin substanțele antiplachetare și trombolitice pe care le secretă, incluzînd prostaciclina și plasminogenul (19, 23). O parte din substanțele secretate conferă, de asemenea, vasomotricitate. În anumite condiții de activare endoteliul poate secreta și substanțe procoagulante.

Proprietățile secretoare ale celulelor endoteliale, detaliate abia în ultimii ani, includ, de asemenea, sinteza unor substanțe mitogene, dintre care o substanță înrudită cu factorul de creștere plachetar *(platelet-derived growth factor*=PDGF). Acești mitogeni se adresează celulelor mezenchimale din țesutul conjunctiv, avînd rol potențial important în aterogeneză.

Celulele musculare netede par să constituie o categorie de celule cu rol de bază în aterogeneză (fig. 5.6). În ultimii ani s-a demonstrat, inițial în cultură, ulterior și *in vivo*, în peretele arterial, existența a două fenotipuri ale celulei musculare netede cu proprietăți fundamental diferite: cel contractil și cel secretor.

Fenotipul contractil constituie starea de bază a celulelor aflate în medie. Existența sa este favorizată de o densitate crescută a miocitelor și de factori inhibitori derivați din endoteliu. Celulele aflate în această stare sînt sensibile la substanțe vasoactive (adrenalină, angiotensină, prostaciclină), dar sînt refractare la mitogeni de tip PDGF și nu sintetizează țesut conjunctiv. Miocitele în fenotip contractil asigură vasomotilitatea.

Fenotipul secretor al celulelor musculare netede apare în urma acțiunii unor stimuli corespunzători. *In vivo* se presupune că stimulul provine de la endoteliul lezat (care nu mai eliberează inhibitori) și de la factorii de creștere de tip PDGF secretați de plachetele care aderă pe țesutul conjunctiv expus de la nivelul endoteliului lezat. Starea secretoare este favorizată de densitatea scăzută a miocitelor care migrează în intimă. Celulele musculare aflate în acest fenotip își reduc net cantitatea de miofilamente, își dezvoltă reticulul endoplasmatic și complexul Golgi, sînt foarte sensibile la diverși mitogeni și secretă molecule constituente ale țesutului conjunctiv, atît de tip proteoglicani, cît și proteine de tip elastină. În general, mocitele în fenotip secretor constituie, alături de fibroblaști, principalele celule care sintetizează colagenul țesutului conjunctiv, constituind, în fapt, celule mezenchimale multifuncționale (8). Celulele musculare migrate în intimă capătă proprietatea de a secreta ele însele o formă de PDGF, la care celulele vecine răspund prin multiplicare, leziunea lărgindu-se, deci, prin stimulare autocrină. Toate aceste fenomene, cu rol potențial important în aterogeneză, și, ulterior, în sporirea evoluției acesteia, trebuie confirmate prin experimente repetate *in vivo* la om, unele date, colectate de la bolnavi operați, sugerînd existența unor mecanisme patogenice variate.

Scanned with OKEN Scanner

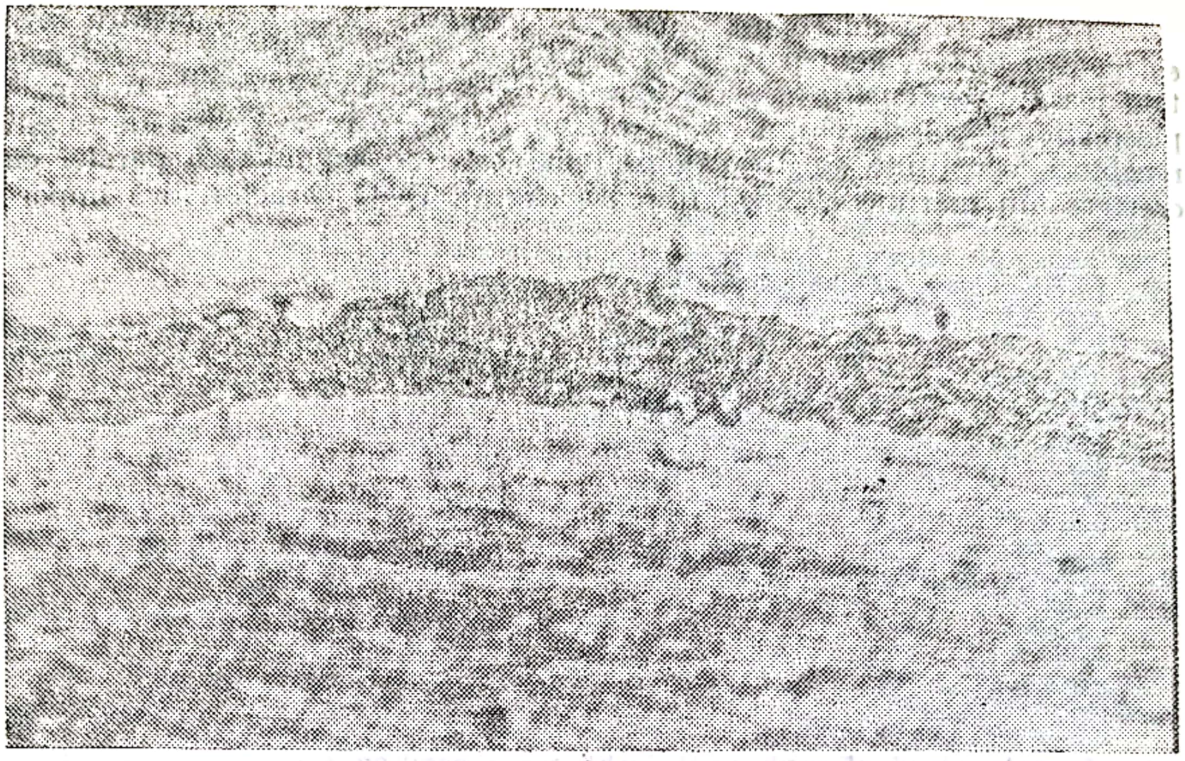


Fig. 5. — Celulă musculară netedă modificată, aplatizată, în pătura fibroasă a unei plăci femurale, vizualizată prin microscopie electronică (×15 000).

Fig. 6. — Celulă musculară netedă, nemodificată, din zona profundă a unei plăci fibroase femurale (microscopie electronică), (×15 000).

Celulele musculare netede posedă numeroși receptori, printre care cei pentru PDGF, pentru insulină și, în special, pentru lipidele cu densitate joasă (*low-density lipoproteins*=LDL), principala formă de transport plasmatic al colesterolului. Apoproteina B-100, care se leagă de acești receptori, constituie singura apoproteină care se acumulează paralel cu creșterea în mărime a plăcii fibroase (figura 7). O caracteristică impor-

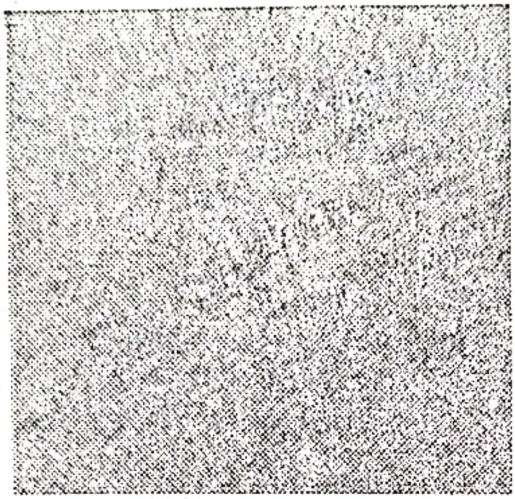


Fig. 7. — Depozite specifice de ApoB în placa fibroasă umană coronariană, evidențiate printr-o tehnică de imunoperoxidază indirectă (×250).

tantă a celulelor musculare aflate în fenotip secretant este aceea de a acumula esteri de colesterol, vacuolizîndu-se și formînd o parte din celulele spumoase („foam cells").

În acest fel, celula musculară netedă constituie ținta prin care pot acționa, direct sau indirect, o multitudine de agenți patogenetici din cadrul factorilor de risc ai aterosclerozei (tabelul IV).

Macrofagele sînt implicate pe larg în patogenia aterosclerozei, datorită unora din funcțiile fiziologice normale, modificate în anumite condiții.

Macrofagele tisulare provin întotdeauna din monocitele circulante, care au migrat în urma unor stimuli adecvați. Macrofagele din peretele vascular sînt atrase din circulația de factori chemotactanți ca lipoproteine modificate, factori secretați de celulele musculare netede sau fracțiuni ale sistemului complement. Ajunse în peretele arterial, ele efectuează principala lor funcție normală pentru acest țesut, anume acumularea lipoproteinelor infiltrate în perete (modificate sau nu chimic) pe care le epurează prin migrare, pe cale inversă, spre lumenul sanguin. Acest sistem de clearence („scavenger cell") este alterat cînd în peretele vascular există un exces de lipoproteine, deoarece receptorul pentru LDL al macrofagelor este nereglabil (31) permițînd pătrunderea în celulă a unei cantități mult mai mari de LDL decît poate fi metabolizată. Celulele se transformă în celule spumoase (fig. 8), constituind majoritatea populației celulare din striurile lipidice.

A doua funcție a macrofagelor, implicată în aterogeneză, este aceea secretoare. Principalii produși de secreție ai macrofagelor sînt factorii chemotactici (de exemplu, leukotriene B, interleukina 1 ș.a.), anionul

Scanned with OKEN Scanner

Tabelul IV

Mecanismul de acțiune al factorilor de risc la nivel celular

Hipercolesterolemia	Creșterea nivelului circulant al LDL duce la leziune endotelială, la acumularea colesterolului în peretele arterial, iar acumularea lui în celula musculară netedă și macrofag duce la proliferarea celulară, apariția de celule spumoase, necroză și proliferarea matricei conjunctive a peretelui arterial
Hipertensiunea arterială	Creșterea permeabilității peretelui arterial prin următoarele mecanisme: 1. creșterea presiunii exercitate asupra peretelui arterial; 2. afectarea celulelor endoteliale prin angiotensina II; 3. adeziunea plăcuțelor cu eliberarea de amine vasoactive; 4. agravarea leziunii endoteliale prin asocierea cu hipercolesteolemia; 5. eliberarea de factori care stimulează proliferarea celulei musculare netede (PDGF)
Fumatul	Afectarea celulelor peretelui arterial prin: 1. monoxidul de carbon circulant; 2. aglutinarea plăcuțelor; 3. creșterea mobilizării lipidelor în circulație cu depunerea acestora în perete
Diabetul	Hiperlipemia secundară bolii duce la hipersinteza de glicozaminoglicani în intima arterială, aceștia legînd lipoproteinele; factori din serul diabeticilor independenți de lipoproteine, insulină sau glucoză, stimulează proliferarea celulelor musculare netede din arteră
Sedentarismul, obezitatea	Tendință de creștere a LDL; niveluri relativ scăzute de HDL; creșterea incidenței diabetului și hipertensiunii arteriale

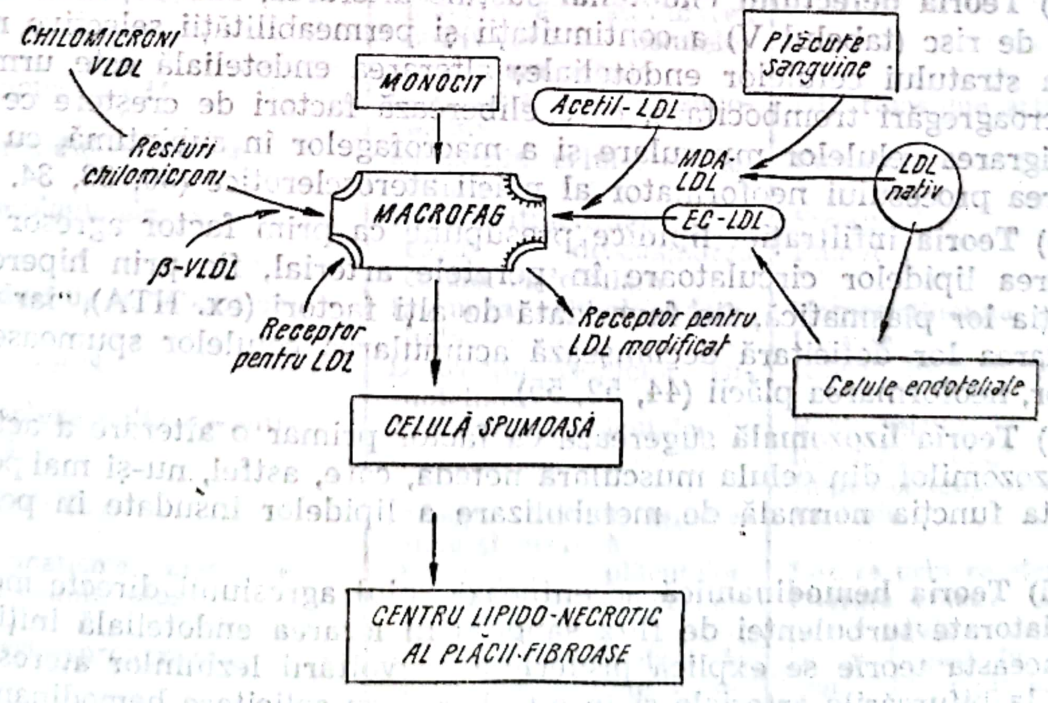


Fig. 8. — Schema transformării macrofagului în celulă spumoasă în cadrul procesului aterogenetic (MDA-LDL=malonil-LDL; EC-LDL= =LDL modificat de celula endotelială).

peroxid, toate importante în funcția antimicrobiană, și cel puțin cinci factori de creștere, care stimulează fibroblastul, celula musculară netedă, celula epitelială și chiar celula endotelială, constituind un potențial agent angiogen. Factorii de creștere promovează, deci, proliferarea țesutului conjunctiv și a unor celule mezemchimale, contribuind, pe această cale, la formarea leziunilor aterogene. Prin acțiunea sa epuratoare de LDL și prin capacitatea de a induce proliferarea celulelor din intimă, macrofagele constituie, probabil, o celulă cheie în patogenia aterosclerozei.

Trombocitele contribuie la dezvoltarea principalei complicații a aterosclerozei, tromboza formată pe placa ulcerată. În afara acestei contribuții, plachetele ajută, probabil, și la formarea plăcii însăși, prin faptul că secretă cel puțin 4 mitogeni (factori de creștere), similari cu cei corespunzători secretați de macrofage. Aceștia pot promova procesul proliferativ care conduce la dezvoltarea plăcii aterosclerotice. În consecință, în zonele endoteliale lezate minor, primele acumulări de trombocite ar putea iniția transformările celulare din faza de debut a aterosclerozei iar, mai tîrziu, agregările plachetare ar putea accelera procesele proliferative din ateroscleroza avansată.

Patogenia aterogenezei. Cercetată de peste un secol, primele ipoteze datorate lui Virchow și Rokitanski datînd din 1850—1860, patogenia aterosclerozei este incomplet elucidată, lipsind încă elemente de legătură între numeroasele date clinice și experimentale cert dovedite. Ipotezele patogenice principale discutate în prezent, ipoteza răspunsului arterial la agresiune și ipoteza monoclonală, au fost formulate în 1973 și diversificate în următorii ani în mai multe variante, centrate pe cîte un eveniment patogenic care ar putea explica instalarea bolii.

a) **Teoria defectului endotelial** susține alterarea, sub acțiunea unor factori de risc (tabelul V) a continuității și permeabilității selective normale a stratului celulelor endoteliale; alterarea endotelială este urmată de microagregări trombocitare, care eliberează factori de creștere ce induc migrarea celulelor musculare și a macrofagelor în subintimă, cu declanșarea procesului neoformator al plăcii aterosclerotice (30, 33, 34, 37).

b) **Teoria infiltrației lipidice** presupune ca prim factor agresor pătrunderea lipidelor circulatoare în peretele arterial, fie prin hiperconcentrația lor plasmatică, fie favorizată de alți factori (ex. HTA), iar metabolizarea lor deficitară declanșează acumularea celulelor spumoase și, ulterior, neoformarea plăcii (44, 52, 55).

c) **Teoria lizozomală** sugerează ca factor primar o alterare a activității lizozomilor din celula musculară netedă, care, astfel, nu-și mai poate exercita funcția normală de metabolizare a lipidelor insudate în perete (54).

d) **Teoria hemodinamică** accentuează rolul agresiunii directe mecanice datorate turbulenței de flux sanguin în lezarea endotelială inițială; prin această teorie se explică preferința dezvoltării leziunilor aterosclerotice la bifurcările arteriale și în alte locuri cu solicitare hemodinamică crescută. Friedman (1983) (43 a) consideră că în teritoriile vasculare supuse unor forțe mari de forfecare, ateroscleroza apare precoce, dar limi-

Scanned with OKEN Scanner

tat, în timp ce în regiunile cu prezența unor forțe de forfecare mai mici, induse de factori hemodinamici, ateroscleroza se dezvoltă mai lent, dar este mai intensă (fig. 9).

e) **Teoria trombaterogenetică** consideră ca prim defect existența unor tulburări de hemostază sanguină, incluzînd un exces de Factor XIII stabilizator al fibrinei (11—13, 43), cu depunerea succesivă a fibrinei în intimă, cu alterarea reologiei sanguine; de altfel, hipercolesterolemia este asociată cu o creștere a fibrinogenului plasmatic, care ar putea accelera și agregarea trombocitară și imobilizarea monocitelor sanguine, fenomen ce declanșează ulterior neoformarea plăcii.

f) **Teoria monoclonală,** fundamental diferită de cele precedente, presupune, ca origine a proliferării intimale, existența unei clone celulare unice și anormale de celule musculare netede, apărută în urma acțiunii unor factori mutanți (de exemplu, virali) și care proliferează asemănător unor celule tumorale benigne; studiile enzimatice pe anumite modele umane cu anomalii ale unor izoenzime, confirmă monotipia miocitelor din leziunile aterosclerotice (1), diferită de ale altor celule musculare

Tabelul V

Factori care produc leziunea endoteliului arterial și cresc permeabilitatea pentru macromolecule

Factorii lezionali	Mecanismul de acțiune	Condiția clinică
Factori hemodinamici	Leziunea celulelor endoteliale, creșterea permeabilității, adeziunea plachetară, stimularea proliferării celulelor musculare netede	Hipertensiune arterială
Angiotensina II	Contracția celulei endoteliale	Hipertensiune arterială
Monoxidul de carbon	Distrucția celulei endoteliale	Fumatul
Catecolaminele	Hipercontractilitate, edem și descuamarea celulei endoteliale	Stresul Fumatul
Produși de metabolism	Leziunea celulei endoteliale	Homocistinemia Uremie
Endotoxine	Distrucția celulelor endoteliale	Infecții bacteriene
Complexe antigen—anticorp	Aglutinarea plăcuțelor	Boala serului, Rejet de grefă, Lupus eritematos sistemic
Boli virale	Infecția celulei endoteliale și necroză	Viremie
Traumatisme mecanice ale endoteliului	Adeziunea plăcuțelor, creșterea permeabilității locale	Lezare prin cateter Energie cinetică a fluxului sanguin
Hiperlipoproteinemii	Agregarea plachetară în ariile de leziune endotelială	Dieta bogată în colesterol, hipercolesterolemia familială, diabet, hipotiroidism

netede din același organism, dar există și explicații alternative ale originii aparent monoclonale ale acestor celule.

Teoriile prezentate accentuează, de fapt, importanța unui singur mecanism patogenic. Este probabil că fiecare din acestea joacă un rol în prezența unui anumit profil de factori de risc, dar nici unul nu poate fi considerat drept mecanism unic de declanșare a procesului aterogen. Pe de altă parte, calea comună de progresie a aterosclerozei după declan-

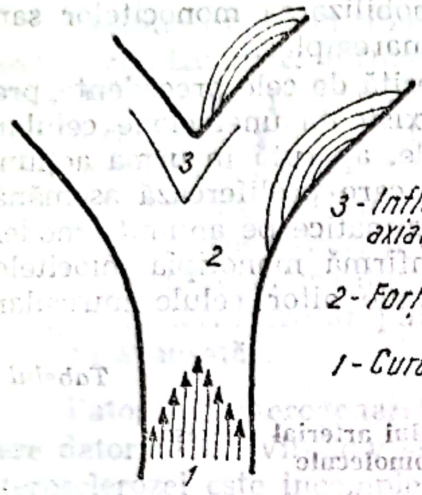


Fig. 9. — Rolul forțelor de forfecare induse de fluxul sanguin în aterogeneză.

șare este destul de bine elucidată și mai puțin controversată. Rolul major al tulburărilor de metabolism al colesterolului pentru aterogeneză este, de asemenea, recunoscut. Tendința actuală este de a considera aterogeneza drept un *răspuns arterial la agresiune*. Modalitățile inițiale de agresiune sînt variate, dar, pe parcurs, mecanismele patogenice se unifică, ducînd la leziunile aterosclerotice avansate și complicate pe o cale comună fiziopatologică. O sinteză a acestor mecanisme poate fi prezentată relativ succint.

În mod natural, o cantitate redusă de lipoproteine, în particular de colesterol, pătrunde transendotelial în intimă și este epurată de sistemul celulelor de curățare („scavenger cells"). Cînd cantitatea acestor lipoproteine crește, celulele de epurare se supraîncarcă și devin celule spumoase („foam cells"), care nu mai au aceeași capacitate de a părăsi intima pe cale transendotelială și se necrozează. Resturile necrotice, ca și alte mecanisme asociate, atrag în intimă macrofage și celule musculare netede în fenotip secretant care, împreună cu celulele endoteliale, de asemenea stimulate, contribuie la formarea unui sistem celular-conjunctiv care tinde să izoleze detritusurile celulare și care constituie forma de debut a plăcii aterosclerotice. Procesul se autoîntreține și se amplifică dacă factorii inițiali continuă să acționeze și placa aterosclerotică se mărește și ulterior devine leziune complicată prin fisurare, ulcerare, tromboză. Problemele principale care trebuie explicate sînt: cauza (cauzele) care contribuie la creșterea cantității de lipoproteine în intimă; cauza depășirii mecanismelor celulare de reglare cu supraîncărcarea consecutivă cu lipide a celulelor „scavenger"; mecanismele care contribuie la mobilizarea spre intimă a celulelor neoformatoare ale plă-

cii aterosclerotice; tipul particular de acțiune al fiecăruia din factorii de risc și cauzele susceptibilității individuale diferite pentru diverși factori de risc.

Creșterea cantității de lipoproteine în intimă apare, probabil, în mai multe moduri, dar modelul cel mai reprezentativ este cel din cadrul heperlipoproteinemiilor. Înțelegerea actuală a fenomenelor se bazează în cea mai mare măsură pe descoperirea fundamentală a lui Brown și Goldestein, care au descris în 1973 receptorul celular pentru LDL. Acest receptor este situat pe membrana tuturor celulelor și are o mare afinitate pentru lipoproteinele ce conțin apoproteina B-100 și a lipoproteinelor înrudite ce conțin apoproteina E. Numărul receptorilor este variabil, în funcție de necesitățile celulelor în colesterol. Toate celulele au nevoie de colesterol pentru a-l încorpora în membrana celulară. În plus, unele celule specializate folosesc colesterolul pentru diverse sinteze (hormoni steroizi, acizi biliari etc.), iar celulele hepatice constituie și principalul loc de depozitare a colesterolului. Majoritatea receptorilor LDL se găsesc de aceea pe membranele hepatocitelor. Numărul receptorilor LDL de pe suprafața aceleiași celule variază în funcție de cantitatea de colesterol intracelulară, fiind reglat printr-un mecanism de *feed-back*. A fost dovedit prin măsurători directe că un regim bogat în colesterol scade numărul de receptori de pe membranele celulare, supraîncărcate cu colesterol. Pe de altă parte, dacă se produce scăderea colesterolului din interiorul celulelor hepatice fie prin împiedicarea recirculării sărurilor biliare (drenarea acestora), fie prin blocarea farmacologică a principalei enzime a sintezei endogene hepatice de colesterol, hidroxi-metil glutaril coenzima A (HMG-COA), numărul receptorilor LDL hepatici crește spectaculos. Astfel, receptorii LDL constituie placa turnantă a metabolismului colesterolului și anomalii în funcționarea lor produce dereglări ale acestui metabolism. Brown și Goldstein au dovedit, astfel, că absența LDL produce hipercolesterolemia familială, boală cu mare risc de ateroscleroză. Studii populaționale ulterioare au demonstrat paralelismul dintre creșterea nivelului LDL plasmatic și riscul aterogen, valoarea prag a LDL fiind considerată 120 mg%, sub care apariția unui accident vascular de origine aterosclerotică este cu totul improbabilă (44 a). Scăderea producției de receptori LDL poate fi nu numai de natură genetică, ci și datorită unor factori de mediu, dintre care alimentația bogată în colesterol și grăsimi animale saturate constituie principala cauză. Numărul receptorilor LDL scade în mod natural cu vîrsta.

O dietă bogată în colesterol duce, la început, la încărcarea neobișnuită a celulelor hepatice, fără creșterea nivelului LDL plasmatic. Persistența fenomenului duce, însă, la scăderea rapidă a numărului receptorilor LDL hepatocitari, ceea ce, datorită rolului central al ficatului în metabolismul lipidic, duce la creșterea colesterolemiei, cu încărcarea altor celule, inclusiv cele endoteliale și reducerea consecutivă a numărului receptorilor LDL al acestora. Nivelul LDL plasmatic crește în continuare și, datorită faptului că circa 1/3 din LDL pătrunde transcelular prin mecanisme cu afinitate joasă, independente de receptorii LDL, colesterolul și alte lipide ajung în spațiul intimal. Se explică, astfel, unul din mecanismele inițiatoare ale aterogenezei, valabil atît pentru diversele dislipidemii de origine genetică (pentru care există explicații similare, cu im-

Scanned with OKEN Scanner

plicarea și altor mecanisme enzimatice), cît și pentru dieta bogată în colesterol și lipide saturate.

Hipercolesterolemia mai exercită asupra endoteliului și alte acțiuni cu rol în aterogenoză. Astfel, încărcarea celulelor endoteliale cu colesterol, care este înglobat în exces în membrana celulară, conduce la scăderea flexibilității celulare, care devine sensibilă la suprasolicitări hemodinamice, cu microleziuni consecutive, în special la locurile de bifurcație arterială. Microleziunile duc la retracția celulară cu lărgirea spațiului intercelular și cu creșterea consecutivă a însudării lipoproteinelor în intimă prin aceste spații. Leziunile mai mari conduc la două fenomene: pe de o parte demască unele zone de țesut conjunctiv, cu microagregări plachetare consecutive, care eliberează factori mitogeni ce atrag celule musculare netede și macrofage spre intimă, pe de altă parte, este stimulată reendotelizarea, dar noile celule endoteliale secretă ele însele factori mitogeni, cu acțiune sinergică cu a celor plachetare; în plus, celulele endoteliale tinere au proprietăți antitrombotice de suprafață mai reduse, favorizînd noi microagregări plachetare. Hiperlipidemia, prin lipoproteine bogate în trigliceride (chilomicronii, VLDL), poate, în mod particular, produce microleziuni endoteliale prin eliberarea unor cantități prea mari de lizolecitine ce rezultă din degradarea trigliceridelor de către lipoproteinlipaza endotelială; lizolecitinele sînt potențial citotoxice.

Din cele arătate se explică, astfel, pătrunderea în intimă a unei cantități crescute de lipoproteine în cazul hipercolesterolemiilor și a hipertrigliceridemiilor și se evidențiază două din sursele de mitogeni care se dezvoltă în acest proces: microagregările plachetare și turnoverul crescut al celulelor endoteliale. De altfel, este dovedit în mod direct că endoteliul bolnavilor cu hiperlipoproteinemii este tapetat cu un număr mult mai mare de monocite ce vor migra transendotelial, decît la indivizii normali.

Celulele care epurează lipoproteinele din intima arterială („scavanger cells") sînt prevăzute cu alt tip de receptori LDL decît cei clasici, și anume receptori pentru acetil-LDL sau de tip „scavanger", prezenți și în celulele Kupffer, unele celule endoteliale sinusoidale și alte celule cu rol salubrizant. Acești receptori sînt nereglabili de către excesul de LDL intracelular, ceea ce explică apariția celulelor supraîncărcate lipidic în intimă („foam cells"). Există posibilitatea blocării competitive a acestui receptor de către un proteoglican eliberat din granulele plachetare (5, 6). Sensul fiziologic al acestui receptor special pentru LDL este că fixează și lipoproteine anormale (exces de sarcini negative, malonizare etc.) și chiar și alte componente chimice (complexe imune), dar receptorul acetil-LDL este, în cazul dislipidemiilor, responsabilul principal al supraîncărcării celulare lipidice în intimă, cu necroza lor consecutivă. Aceasta angrenează noi celule pentru metabolizarea lor și atragerea masivă de celule musculare netede din medie, care trec în fenotip secretant. Prezența unor proteine cu funcție imună într-o cantitate corelabilă cu gradul de leziune al peretelui arterial, ca și prezența complexului C5b-9 al sistemului complement pot sugera instalarea unui proces inflamator autoîntreținut la nivelul leziunii aterosclerotice, care ar putea conduce la progresiunea leziunii (30, 50, 51) (figura 10).

Scanned with OKEN Scanner

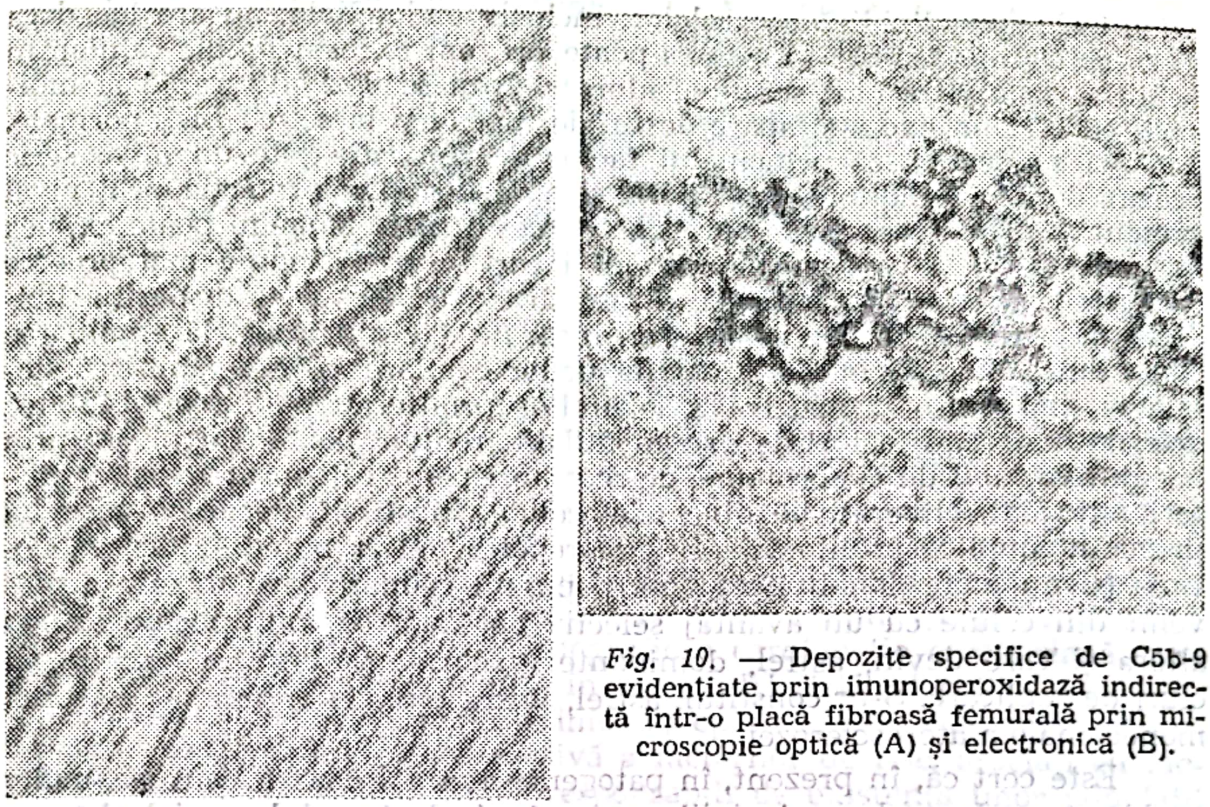


Fig. 10. — Depozite specifice de C5b-9 evidențiate prin imunoperoxidază indirectă într-o placă fibroasă femurală prin microscopie optică (A) și electronică (B).

Placa aterosclerotică reprezintă, astfel, un răspuns arterial la agresiune, o modalitate de organizare tisulară în jurul detritusurilor celulare rezultate din eșecul încercării de îndepărtare a excesului de lipide pătrunse în intimă. Dacă factorul declanșator inițial nu se atenuează, leziunea progresează și tinde să obstrueze lumenul vascular. De cele mai multe ori, însă, înaintea obstrucției complete, apare fisurarea sau ulcerarea plăcii, cu formarea locală a unui tromb. Există și alte complicații care apar, însă mult mai rar ca tromboza. Se descriu, astfel, hemoragii în placă, provenind din ruptura capilarelor de neoformație dezvoltate pentru a iriga peretele arterial care nu se mai poate hrăni din lumenul vascular, calcificarea plăcii, embolizarea distală a unor fragmente din placa ruptă. Toate aceste fenomene, al căror moment de apariție este imprevizibil, răspund de manifestările acute ale bolii aterosclerotice.

Modelul prezentat conține date care sugerează modul de acțiune al altor factori de risc, în afara celor care implică tulburări în metabolismul lipidic. HTA produce în mod mecanic microleziuni endoteliale. Fumatul provoacă, de asemenea, microleziuni toxice, dar este posibil să genereze factori mitogeni și prin alte mecanisme; leziunile aterosclerotice ale fumătorilor au mai multe elemente proliferativ-conjunctive și mai puține lipoproteine ca în alte cazuri. Mecanismul aterogen al diabetului este neclar, dar sînt implicate disfuncții membranare endoteliale datorate glicozilării anormale a unor mucopolizaharide. Modelul explică de ce scăderea HDL colesterolului, principala formă de revers-transport și epurare a colesterolului din celule, constituie un factor de risc aterogen care acționează doar în prezența excesului de LDL; dacă LDL sînt scăzute,

Scanned with OKEN Scanner

supraîncărcarea lipidică a celulelor, inclusiv endoteliale, nu are loc; dacă LDL sînt crescute, HDL în exces poate preveni excesul lipidic celular; în schimb, dacă HDL sînt scăzute, ateroscleroza se dezvoltă rapid la indivizii cu LDL în exces și apare destul de repede și la cei cu LDL normale. De aici se deduce că principalul factor de protecție este un nivel seric scăzut de LDL, indiferent de HDL și apoi urmează protecția prin nivel crescut de HDL, care poate compensa excesul LDL. Modelul poate explica reversibilitatea aterosclerozei, dovedită cert pentru stadiile mai precoce (striuri lipidice), dar probabilă și mai tîrziu, în sensul că dispariția lipidelor și a surselor de mitogeni pot duce, în cele din urmă, la eliminarea excesului lipidic intimal și a detritusurilor celulare, cu reorganizarea stabilă și mai puțin protruzivă a leziunilor proliferative. Susceptibilitatea diferită la diverși factori de risc, modulată ereditar, poate fi explicată prin bagajul variabil de apoproteine, de receptori pentru lipoproteine și de factori mitogeni eliberați de diversele celule. În sfîrșit, deoarece modelul prezentat implică proliferări celulare repetate, el ar putea explica monotipia (și nu monoclonalitatea) unei populații celulare tardive care a provenit din celule cu un avantaj selectiv oarecare de multiplicare asupra altora și care devin, astfel, dominante (exclusive?) după mai multe cicluri de replicare. S-ar constitui, astfel, un răspuns la argumentele teoriei monoclonale a aterosclerozei.

Este cert că, în prezent, în patogenia aterosclerozei rămîn mai multe probleme neclare, dar principiile generale, inclusiv rolul crucial al excesului de colesterol și lipide saturate, sînt elucidate și ele implică numeroase puncte de atac terapeutic, unele intrate recent în uz (de tipul inhibitorilor de HMG-CoA), altele, deocamdată, experimentale sau teoretice.

TABLOU CLINIC

Ateroscleroza, privită patogenetic ca o boală metabolică, se manifestă morfologic prin suferința arterelor mari și medii, constînd în: ocluzia parțială sau totală a vasului, cu ischemia și necroză consecutivă în teritoriul tisular respectiv sau în rupturi vasculare, dilatări anevrismale, embolizarea unor fragmente de placă aterosclerotică ulcerată sau tromboze locale. Ateroscleroza, deși prezentă morfopatologic și bănuită din existența unor modificări metabolice (hiperlipoproteinemie, hipercolesterolemie, modificări enzimatice și trombocitare etc.), nu se manifestă clinic decît atunci cînd se realizează o obstrucție limită sau critică, de aproximativ 60—70% a lumenului arterial. Există, deci, o fază preclinică, asimptomatică și o fază clinică manifestată prin tabloul clinic al ischemiei realizat pe diversele teritorii arteriale. Este de înțeles că faza preclinică a bolii cuprinde un foarte mare număr de persoane la care diagnosticul bolii poate fi doar bănuit din context etiopatogenic sau din descoperirea întîmplătoarea a unor modificări ECG sau radiologie. Astfel de „markeri" ai bolii sînt prezenți la 20—25% din populația adultă, în timp ce manifestări clinice sînt prezente la numai 4—6% din cazuri. Comparația bolii cu un iceberg este sugestivă.

Scanned with OKEN Scanner

Cunoașterea stadiului preclinic este deosebit de importantă pentru măsurile de profilaxie primară și secundară ce pot fi luate pentru limitarea sau eliminarea acțiunii factorilor de risc ai bolii.

Simptomatologia clinică este dată de suferința ischemică a diverselor teritorii arteriale. Ea se dezvoltă progresiv, în funcție de gradul ischemiei, de rata de progresiune a acesteia, de asocierea suferinței pe alte teritorii vasculare, de apariția complicațiilor („acutizări" sau „agravări" ale simptomatologiei), de asociere cu alte boli etc.

Localizarea în teritoriul coronarian, cerebral sau al aortei și ramurilor sale, deși prezentă morfologic, ca tablou clinic nu debutează și nu evoluează simultan, cadrul general de afectare vasculară survenind tardiv în evoluția bolii. Fac excepție cazurile în care se conjugă concomitent mai mulți factori de risc. În numeroase cazuri afectarea coronariană sau cerebrală nu se însoțește și de o afectare importantă a aortei și ramurilor sale, datorită, probabil, evoluției mai rapide a bolii pe aceste teritorii, urmînd ca, în evoluție, să fie posibilă și afectarea celorlalte teritorii vasculare viscerale, periferice. Astfel, în stadiul II (Fontaine) al bolii oclusive arteriale periferice în care apare claudicația intermitentă, se găsește în 50% din cazuri angiografic o cardiopatie coronariană, care este decelată în 90% din cazurile în stadiul III și IV al bolii.

Există date de observație clinică și epidemiologică ce arată că, intervenția concomitentă sau succesivă a factorilor de risc, asociați cu factori genetici și de mediu, pot fi responsabili de existența unor populații cu afectare aterosclerotică predominant coronariană, cerebrală sau periferică (47, 48, 49, 52, 54).

Particularitățile hemodinamice ale teritoriului vascular afectat, timpul în care obstrucția se instalează, gradul de extindere și posibilitățile de dezvoltare ale circulației colaterale, influențează, în mare măsură, manifestarea clinică a aterosclerozei, în întregul ei polimorfism (nu există o boală, ci bolnavi cu ateroscleroză). Cercetările efectuate au demonstrat, că în circulația coronariană, este necesară o reducere, cu cel puțin 50%, a lumenului arterial pentru a putea fi redus debitul de perfuzie tisulară la un punct critic. Evoluția îndelungată a bolii poate, însă, permite dezvoltarea unei circulații colaterale atît de bogate încît este posibilă obstrucția completă a vasului principal fără ca semnele clinice de ischemie și necroză să apară (48, 49).

Obstrucția completă a lumenului unei artere se face, cel mai frecvent, printr-un tromb, care completează obstrucția realizată de placa aterosclerotică, tromboză care poate fi detectată angiografic în primele 2—4 ore de la debutul clinic al obstrucției; la necropsie, de multe ori datorită fenomenelor de tromboliză, lumenul vasului este găsit permeabil (47, 52).

Oricare ar fi localizarea procesului aterosclerotic, precizarea diagnosticului implică două etape:

— stabilirea diagnosticului de „arteriopatie" cronică obstructivă;

— stabilirea naturii ateriosclerotice a arteriopatiei.

În evoluția stadială a bolii pot fi evidențiate cîteva etape:

1. *predispoziția la boală,* reprezentată prin depistarea persoanelor cu unul sau mai mulți factori de risc, cu antecedente eredocolaterale și

persoanele semnificative; analiza modului de viață și muncă este deosebit de utilă în acest sens;

2. *stadiul biochimic, preclinic al bolii,* caracterizat prin procese metabolice generale (metabolismul lipoproteinelor modificat) și procese biochimice la nivelul peretelui arterial (acumularea de lipoproteine în perete), cu apariția unor leziuni aterosclerotice „mute", fără corespondent clinic.

3. *stadiul clinic al bolii* poate fi:

a) — l a t e n t, cuprinzînd modificări arteriale evidențiabile doar prin miljoace speciale de investigație (angiografie, angioscopie, retinografie, substanțe trasor marcate radioactiv) sau cuprinzînd manifestări clinice validate doar în condiții de solicitare circulatorie prin teste de efort sau de încărcare.

b) — m a n i f e s t, caracterizat, fie prin tulburări funcționale datorate scăderii debitului circulator: amețeli, palpitații, tulburări de vedere, acufene, vertij sistematizat sau nesistematizat, ischemie cerebrală tranzitorie, modificări comportamentale (agitație, neliniște, irascibilitate), fie prin manifestări de ischemie și necroză, prin deficit circulator major, în teritoriul vascular interesat (infarct miocardic acut, accident vascular cerebral, ischemie cronică sau acută periferică, infarct intestino-mezenteric) (48, 49).

De multe ori, manifestările clinice ale aterosclerozei pot fi însoțite de semne și simptome aparținînd unor boli cu care aceasta este frecvent asociată: hipertensiunea arterială, diabetul zaharat, obezitatea, hiperuricemiile. Aceste boli asociate pot să debuteze clinic fără o asociere clinică a aterosclerozei, dar existența lor precipită și agravează manifestările clinice ale suferinței vasculare, mulți dintre pacienți fiind confruntați în evoluția clinică a bolilor asociate cu unul sau mai multe accidente acute majore ischemice.

DIAGNOSTIC

Datorită polimorfismului manifestărilor sale clinice, a perioadei îndelungate de evoluție ca și a debutului diferențiat pe teritorii vasculare, diagnosticul pozitiv al bolii se impune la oricare din semnele sau simptomele „de organ" pe care boala le implică în evoluția ei. Cardiopatia ischemică este cel mai evident și, deseori, cel mai răspîndit indicator al existenței aterosclerozei în evoluție. Practic, toți pacienții cu infarct miocardic, demonstrat prin modificări electrocardiografice și biochimice, au ateroscleroză coronariană. Accidentul vascular cerebral este un criteriu mai puțin fidel de prezență a aterosclerozei pentru că el include și forme ca hemoragia sau embolia cerebrală, a căror asociere cu ateroscleroza nu este obligatorie (2, 48, 49).

O serie de date din examenul clinic pot fi sugestive pentru prezența aterosclerozei: palparea unei mase abdominale pulsatile, sugestivă pentru un anevrism abdominal, prezența unor sufluri pe carotidă, femurală, iliacă, renală etc. (48).

Scanned with OKEN Scanner

tură elastică și colagenică, cu fibroblastul ca celulă predominantă, este suportul mecanic al mediei, asigurînd totodată și nutriția 1/3 externe a vasului, prin *vasa-vasorum*, drenajul limfatic și inervația arterei (21, 47, 52).

Morfopatologia leziunilor aterosclerotice. Ateroscleroza afectează arterele de tip elastic și muscular de calibru mediu și mare. Pe arterele medii leziunile au mai ales caracter protruziv, iar pe cele mari, cum ar fi aorta, leziunile au caracter dilatativ, anevrismal. Există o distribuție preferențială a aterosclerozei în arborele arterial. De exemplu, aorta abdominală este, de obicei, mai afectată decît cea toracică, iar arterele renale par protejate, cu excepția ostiilor. Arterele coronare sînt, de obicei, printre cele mai afectate, dar leziunile apar preferențial în primii 5—6 cm de la emergență. Se presupune că forțele mecanice dependente de condițiile hemodinamice au rol în această dispoziție topografică, dar nu sînt excluse și diferențe histologice dintre diversele segmente arteriale, în prezent insuficient cunoscute.

Leziunile aterosclerotice de bază sînt constituite de striurile lipidice și plăcile fibroase. Ultimele se pot complica prin ulcerare, trombozare etc., complicațiile fiind responsabile cu cele mai grave manifestări clinice. Există încă o leziune, îngroșarea difuză a intimii, a cărui rol de precursor al aterosclerozei avansate este controversat. Tehnicile histopatalogice recente de identificare precisă a originii celulelor din leziuni aterosclerotice avansate cu ajutorul anticorpilor monoclonali marcați au permis decelarea tipului precursorilor celulelor spumoase cu grad maxim de încărcare lipidică.

Striurile lipidice reprezintă zone decolorate ale suprafeței endoteliale arteriale, care apar în copilărie și adolescență și pot cuprinde, de exemplu, pînă la jumătate din suprafața aortei înainte de vîrsta de 30 de ani. Microscopic se constată existența, în subintimă, de macrofage încărcate cu lipide, însoțite, în forme mai avansate, de celule musculare netede migrate din medie, de asemenea încărcate lipidic. Este probabil ca aceste celule de epurare („scavenger cells") să se acumuleze în număr anormal de mare acolo unde există condiții de infiltrare subintimală de lipoproteine, mai mare decît în mod obișnuit. Problema majoră constă în demonstrarea evolutivității acestor leziuni spre formele mai avansate reprezentate de plăcile fibroase. Distribuția topografică inițială a striurilor lipidice este similară cu a aterosclerozei avansate. Tendința actuală este de a considera că, în majoritatea cazurilor, striurile lipidice sînt precursoarele plăcilor fibroase (45, 46). Totuși, în unele cazuri, destul de numeroase, striurile lipidice rămîn neevolutive sau chiar regresează, prin mecanisme a căror elucidare ar putea fi folositoare în modularea procesului aterogen.

Îngroșarea intimală difuză constă în existența mai multor straturi de celule musculare netede migrate subintimal și înconjurate de țesut conjunctiv, în zonele arteriale cu solicitare hemodinamică crescută. Evoluția spre leziuni atelosclerotice este incertă.

Plăcile fibroase reprezintă leziunile aterosclerotice avansate protruzive, care îngustează lumenul arterial pînă la posibila obstrucție. Sînt alcătuite dintr-un centru, cu lipide extracelulare și resturi celulare necro-

tice (macrofage și miocite transformate în celule spumoase), situate în profunzimea intimei și acoperite de o pătură fibromusculară protruzivă în lumen, conținînd celule musculare netede modificate (aplatizate) înconjurate de o matrice densă de țesut conjunctiv (figura 3), care include și alte celule, inclusiv limfocite T și B. Pe măsură ce progresează centrul lipidonecrotic, pătura fibroasă se îngustează, ruperea ei ducînd la apariția leziunilor complicate. Acestea constau din ulcerarea plăcii, hemoragiile în placă, calcificarea, și, mai ales trombozarea, ca și dilatarea anevrismală, ruptura vasului sau embolizarea unui fragment de placă. Leziunile complicate răspund de majoritatea manifestărilor clinice ale bolii aterosclerotice.

Cercetări recente au dovedit existența unor diferențe marcate de conținut lipidic sau de țesut conjunctiv între leziunile aterosclerotice avansate din diverse teritorii topografice. Astfel, în arterele femurale domină, de obicei, elementul conjunctiv, iar în coronare, cel lipido-necrotic. Este de notat însă că aspectul morfologic depinde în mare măsură de factorul de risc dominant. La fumători, predomină leziunile de tip conjunctiv, iar la hipercolesterolemici, leziunile cu încărcare lipidică marcată. Se încearcă aprofundarea acestor relații cu posibile implicații patogenetice.

Celulele arteriale și sanguine implicate în aterogeneză.

Datele de biologie celulară acumulate în ultimii ani demonstrează că arborele vascular, în particular cel arterial, reprezintă un țesut cu funcții metabolice deosebit de dezvoltate. Pe de altă parte, procesul aterosclero-

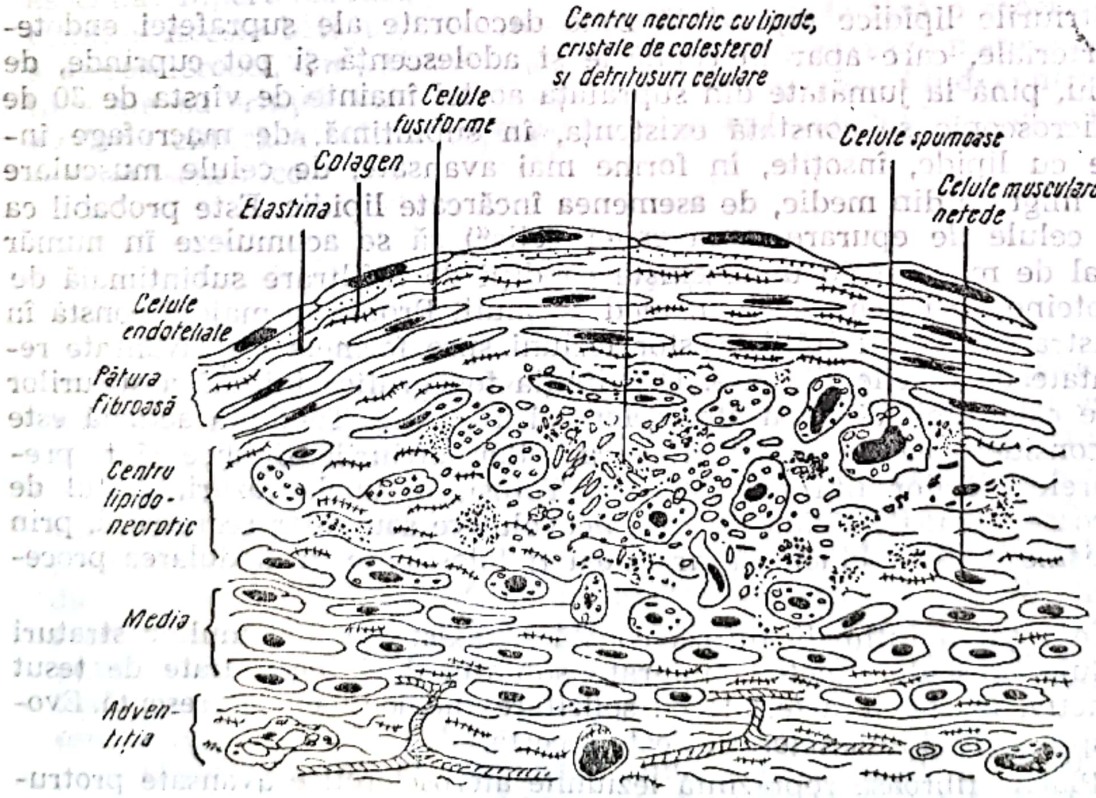


Fig. 3. — Reprezentarea schematică a structurii unei plăci fibroase umane.

rotic se dovedește a fi un fenomen mai degrabă proliferativ decît degenerativ, în care interferarea cu metabolismul celulelor vasculare joacă un rol central. În acest sens, patru tipuri de celule din peretele arterial și din sînge sînt implicate în patogenia leziunilor aterosclerotice: celulele endoteliale, celulele musculare netede, macrofagele și trombocitele.

Celulele endoteliale au cîteva funcții metabolice, dintre care unele sînt interferate în cursul procesului aterogen.

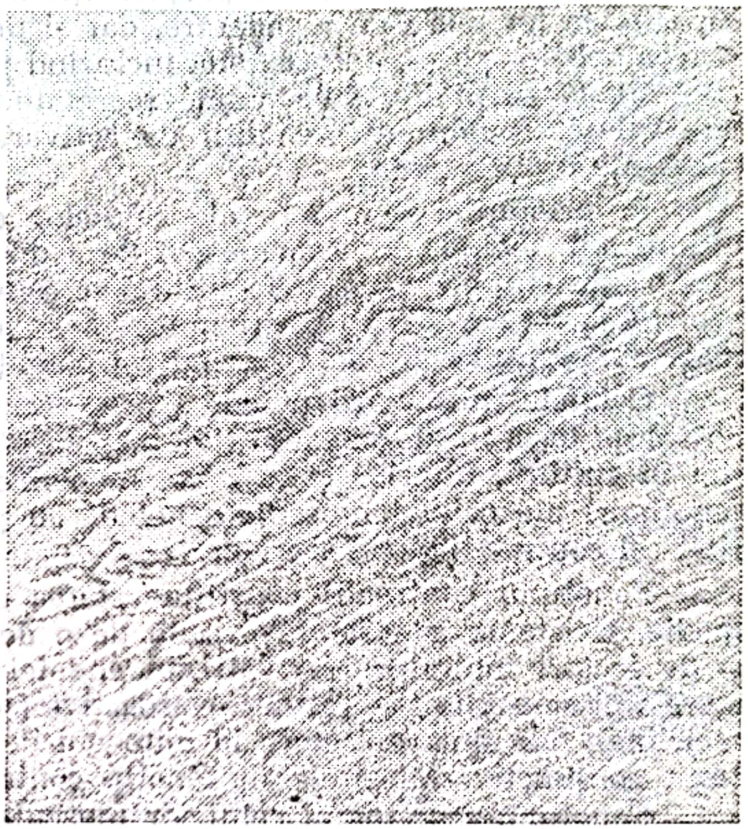


Fig. 4. — Placă fibroasă aortică la microscopia optică (rezorcină-fucsină, ×100).

Funcția de transport transendotelial se realizează prin fenomenul denumit transcitoză, prin care celulele endoteliale pot prelucra în parte lipoproteinele eliberate ulterior în subintimă (39—41). În vederea preluării unor molecule, celulele endoteliale sînt dotate cu diferite tipuri de receptori, incluzînd receptorii pentru LDL, pentru factorii de creștere și pentru substanțe farmacologice.

Transportul prin receptori este supus legilor farmacocinetice dependente, în parte, de concentrația substanțelor transportate, iar, pe de altă parte, de cantitatea și calitatea receptorilor, determinate genetic și care influențează corespunzător transportul specific. În afara acestui tip de transport, există și un transport transendotelial nespecific, prin căi cu afinitate joasă, care ar fi răspunzător, de exemplu, de transportul transendotelial a circa unei treimi din lipoproteine. În cazul leziunilor parțiale ale endoteliului, transportul nespecific al lipoproteinelor prin zona joncțiunilor intercelulare poate crește considerabil.

Endoteliul reacționează la diferitele modalități de lezare prin fenomenul de replicare în monostrat și prin funcția de sinteză a matricei conjunctive care formează membrana bazală subiacentă (19, 22). Dacă leza-

Scanned with OKEN Scanner

rea unei anumite zone endoteliale este repetată, celulele ce mărginesc această zonă își pot pierde capacitatea de replicare, iar celulele endoteliale aflate mai la distanță nu pot reface endoteliul lezat, deoarece nu au capacitatea de a migra peste celulele endoteliale de la marginea leziunii. Fenomenul are un rol important în declanșarea procesului trombotic și, eventual, aterogen în zonele vasculare supuse traumelor hemodinamice repetate.

Celulele endoteliale au proprietăți antitrombotice nu numai prin capacitatea lor mare de regenerare, dar și prin substanțele antiplachetare și trombolitice pe care le secretă, incluzînd prostaciclina și plasminogenul (19, 23). O parte din substanțele secretate conferă, de asemenea, vasomotricitate. În anumite condiții de activare endoteliul poate secreta și substanțe procoagulante.

Proprietățile secretoare ale celulelor endoteliale, detaliate abia în ultimii ani, includ, de asemenea, sinteza unor substanțe mitogene, dintre care o substanță înrudită cu factorul de creștere plachetar *(platelet-derived growth factor*=PDGF). Acești mitogeni se adresează celulelor mezenchimale din țesutul conjunctiv, avînd rol potențial important în aterogeneză.

Celulele musculare netede par să constituie o categorie de celule cu rol de bază în aterogeneză (fig. 5.6). În ultimii ani s-a demonstrat, inițial în cultură, ulterior și *in vivo*, în peretele arterial, existența a două fenotipuri ale celulei musculare netede cu proprietăți fundamental diferite: cel contractil și cel secretor.

Fenotipul contractil constituie starea de bază a celulelor aflate în medie. Existența sa este favorizată de o densitate crescută a miocitelor și de factori inhibitori derivați din endoteliu. Celulele aflate în această stare sînt sensibile la substanțe vasoactive (adrenalină, angiotensină, prostaciclină), dar sînt refractare la mitogeni de tip PDGF și nu sintetizează țesut conjunctiv. Miocitele în fenotip contractil asigură vasomotilitatea.

Fenotipul secretor al celulelor musculare netede apare în urma acțiunii unor stimuli corespunzători. *In vivo* se presupune că stimulul provine de la endoteliul lezat (care nu mai eliberează inhibitori) și de la factorii de creștere de tip PDGF secretați de plachetele care aderă pe țesutul conjunctiv expus de la nivelul endoteliului lezat. Starea secretoare este favorizată de densitatea scăzută a miocitelor care migrează în intimă. Celulele musculare aflate în acest fenotip își reduc net cantitatea de miofilamente, își dezvoltă reticulul endoplasmatic și complexul Golgi, sînt foarte sensibile la diverși mitogeni și secretă molecule constituente ale țesutului conjunctiv, atît de tip proteoglicani, cît și proteine de tip elastină. În general, mocitele în fenotip secretor constituie, alături de fibroblaști, principalele celule care sintetizează colagenul țesutului conjunctiv, constituind, în fapt, celule mezenchimale multifuncționale (8). Celulele musculare migrate în intimă capătă proprietatea de a secreta ele însele o formă de PDGF, la care celulele vecine răspund prin multiplicare, leziunea lărgindu-se, deci, prin stimulare autocrină. Toate aceste fenomene, cu rol potențial important în aterogeneză, și, ulterior, în sporirea evoluției acesteia, trebuie confirmate prin experimente repetate *in vivo* la om, unele date, colectate de la bolnavi operați, sugerînd existența unor mecanisme patogenice variate.

Scanned with OKEN Scanner

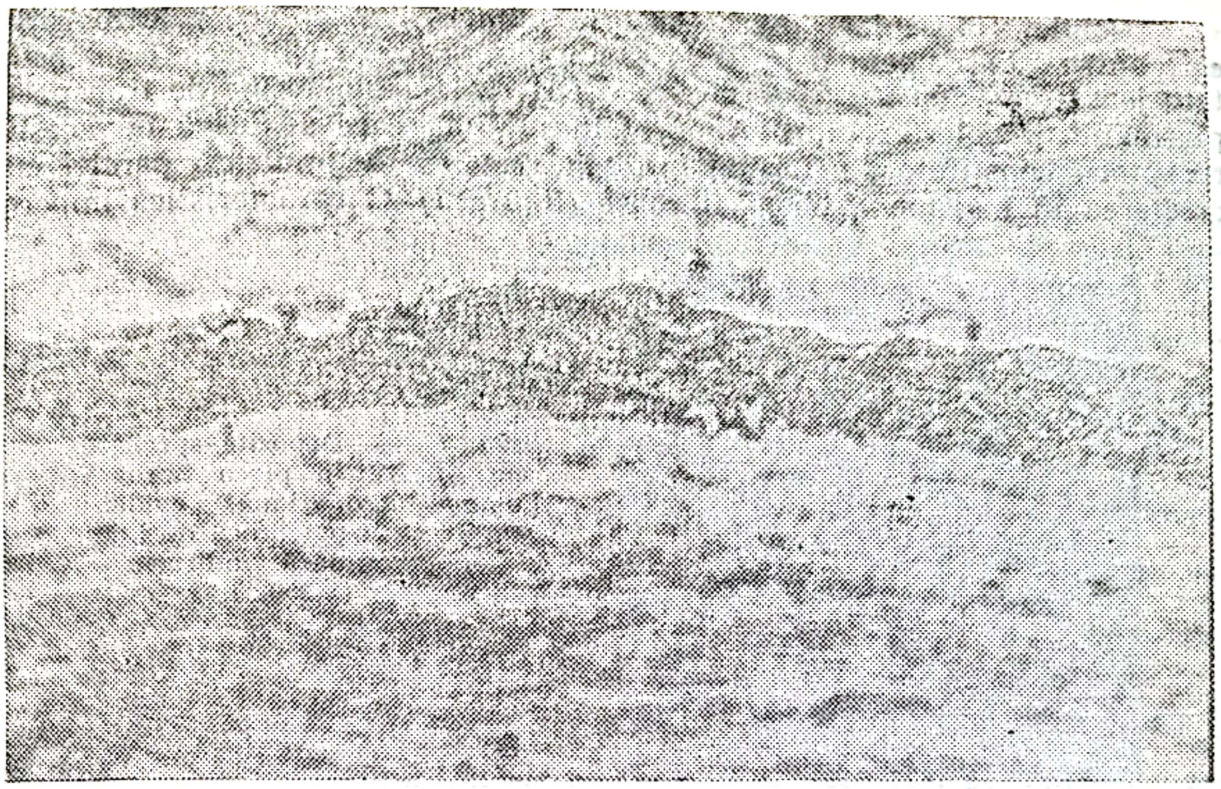


Fig. 5. — Celulă musculară netedă modificată, aplatizată, în pătura fibroasă a unei plăci femurale, vizualizată prin microscopie electronică (×15 000).

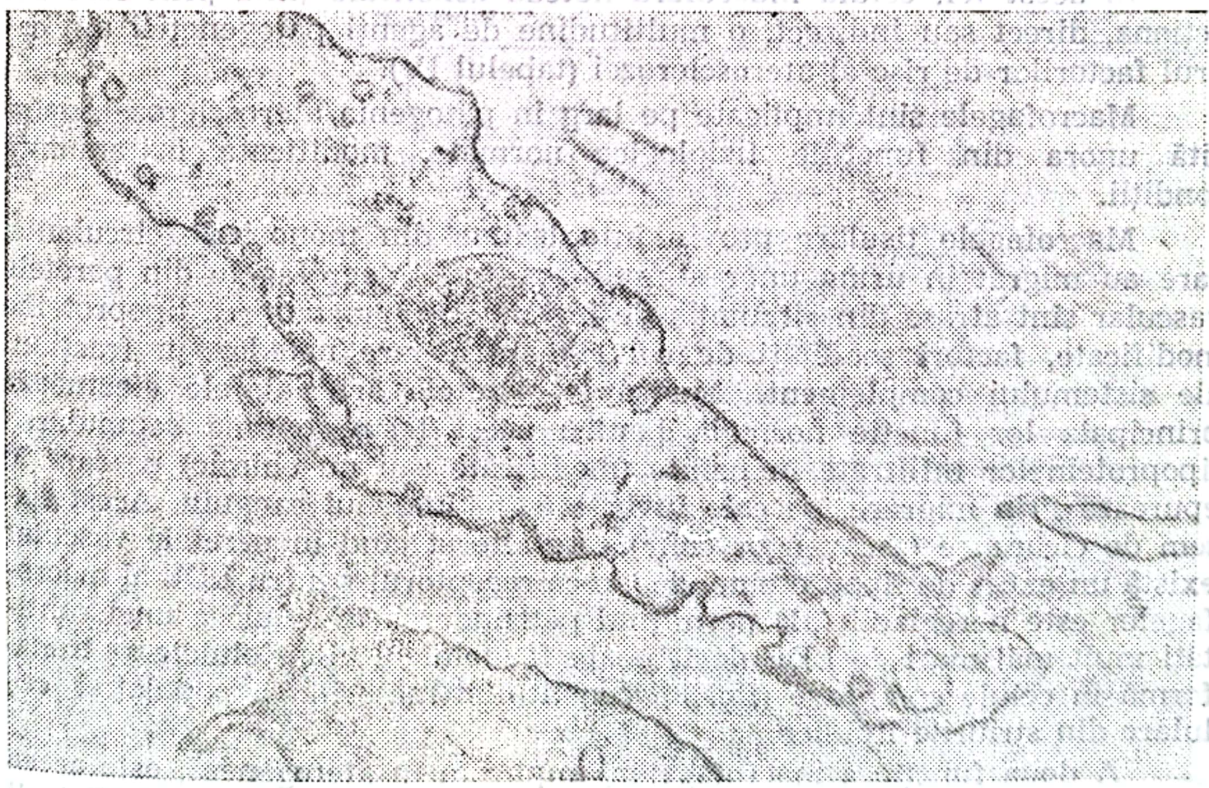


Fig. 6. — Celulă musculară netedă, nemodificată, din zona profundă a unei plăci fibroase femurale (microscopie electronică), (×15 000).

Scanned with OKEN Scanner

Celulele musculare netede posedă numeroşi receptori, printre care cei pentru PDGF, pentru insulină şi, în special, pentru lipidele cu densitate joasă (*low-density lipoproteins*=LDL), principala formă de transport plasmatic al colesterolului. Apoproteina B-100, care se leagă de aceşti receptori, constituie singura apoproteină care se acumulează paralel cu creşterea în mărime a plăcii fibroase (figura 7). O caracteristică impor-

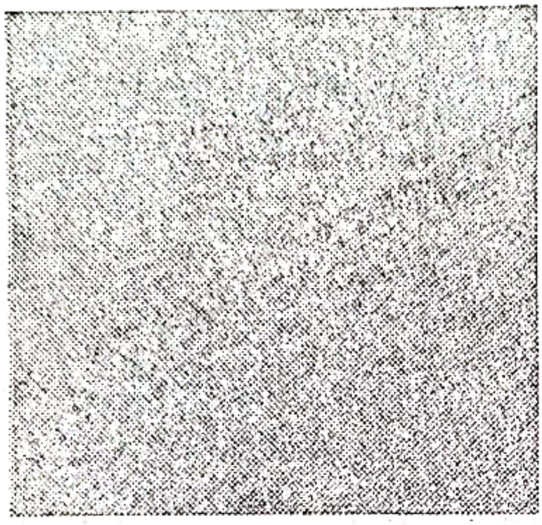


Fig. 7. — Depozite specifice de ApoB în placa fibroasă umană coronariană, evidenţiate printr-o tehnică de imunoperoxidază indirectă (×250).

tantă a celulelor musculare aflate în fenotip secretant este aceea de a acumula esteri de colesterol, vacuolizîndu-se şi formînd o parte din celulele spumoase („foam cells").

În acest fel, celula musculară netedă constituie ţinta prin care pot acţiona, direct sau indirect, o multitudine de agenţi patogenetici din cadrul factorilor de risc ai aterosclerozei (tabelul IV).

Macrofagele sînt implicate pe larg în patogenia aterosclerozei, datorită unora din funcţiile fiziologice normale, modificate în anumite condiţii.

Macrofagele tisulare provin întotdeauna din monocitele circulante, care au migrat în urma unor stimuli adecvaţi. Macrofagele din peretele vascular sînt atrase din circulaţia de factori chemotactanţi ca lipoproteine modificate, factori secretaţi de celulele musculare netede sau fracţiuni ale sistemului complement. Ajunse în peretele arterial, ele efectuează principala lor funcţie normală pentru acest ţesut, anume acumularea lipoproteinelor infiltrate în perete (modificate sau nu chimic) pe care le epurează prin migrare, pe cale inversă, spre lumenul sanguin. Acest sistem de clearence („scavenger cell") este alterat cînd în peretele vascular există un exces de lipoproteine, deoarece receptorul pentru LDL al macrofagelor este nereglabil (31) permiţînd pătrunderea în celulă a unei cantităţi mult mai mari de LDL decît poate fi metabolizată. Celulele se transformă în celule spumoase (fig. 8), constituind majoritatea populaţiei celulare din striurile lipidice.

A doua funcţie a macrofagelor, implicată în aterogeneză, este aceea secretoare. Principalii produşi de secreţie ai macrofagelor sînt factorii chemotactici (de exemplu, leukotriene B, interleukina 1 ş.a.), anionul

Scanned with OKEN Scanner

Tabelul IV

Mecanismul de acțiune al factorilor de risc la nivel celular

Hipercolesterolemia	Creșterea nivelului circulant al LDL duce la leziune endotelială, la acumularea colesterolului în peretele arterial, iar acumularea lui în celula musculară netedă și macrofag duce la proliferarea celulară, apariția de celule spumoase, necroză și proliferarea matricei conjunctive a peretelui arterial
Hipertensiunea arterială	Creșterea permeabilității peretelui arterial prin următoarele mecanisme: 1. creșterea presiunii exercitate asupra peretelui arterial; 2. afectarea celulelor endoteliale prin angiotensina II; 3. adeziunea plăcuțelor cu eliberarea de amine vasoactive; 4. agravarea leziunii endoteliale prin asocierea cu hipercolesteolemia; 5. eliberarea de factori care stimulează proliferarea celulei musculare netede (PDGF)
Fumatul	Afectarea celulelor peretelui arterial prin: 1. monoxidul de carbon circulant; 2. aglutinarea plăcuțelor; 3. creșterea mobilizării lipidelor în circulație cu depunerea acestora în perete
Diabetul	Hiperlipemia secundară bolii duce la hipersinteza de glicozaminoglicani în intima arterială, aceștia legînd lipoproteinele; factori din serul diabeticilor independenți de lipoproteine, insulină sau glucoză, stimulează proliferarea celulelor-musculare netede din arteră
Sedentarismul, obezitatea	Tendință de creștere a LDL; niveluri relativ scăzute de HDL; creșterea incidenței diabetului și hipertensiunii arteriale

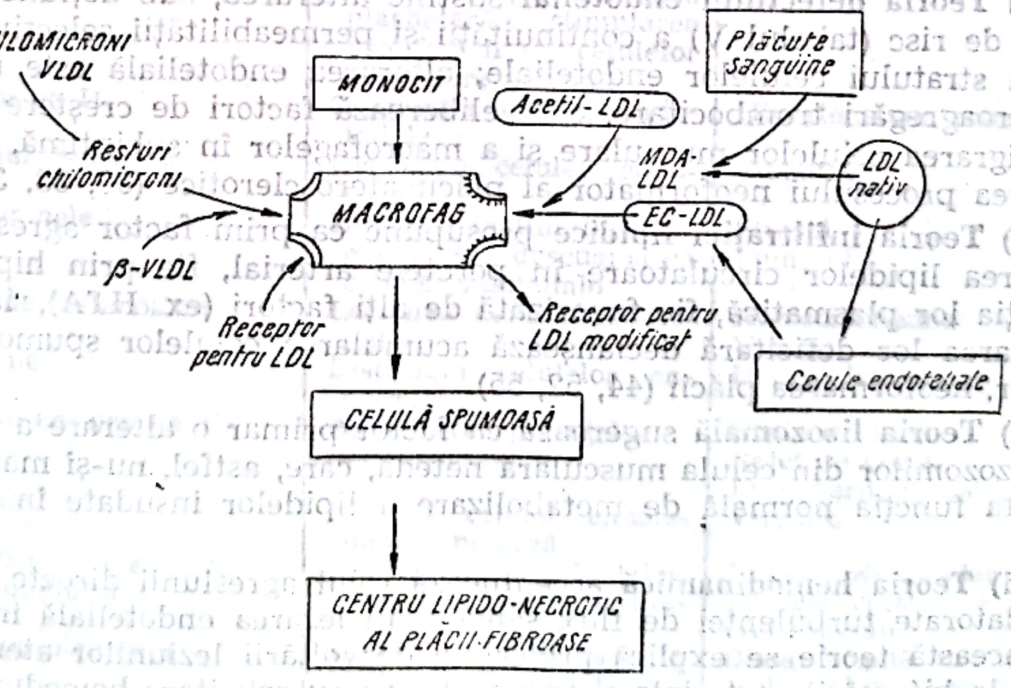


Fig. 8. — Schema transformării macrofagului în celulă spumoasă în cadrul procesului aterogenetic (MDA-LDL=malonil-LDL; EC-LDL= =LDL modificat de celula endotelială).

peroxid, toate importante în funcţia antimicrobiană, şi cel puţin cinci factori de creştere, care stimulează fibroblastul, celula musculară netedă, celula epitelială şi chiar celula endotelială, constituind un potenţial agent angiogen. Factorii de creştere promovează, deci, proliferarea ţesutului conjunctiv şi a unor celule mezemchimale, contribuind, pe această cale, la formarea leziunilor aterogene. Prin acţiunea sa epuratoare de LDL şi prin capacitatea de a induce proliferarea celulelor din intimă, macrofagele constituie, probabil, o celulă cheie în patogenia aterosclerozei.

Trombocitele contribuie la dezvoltarea principalei complicaţii a aterosclerozei, tromboza formată pe placa ulcerată. În afara acestei contribuţii, plachetele ajută, probabil, şi la formarea plăcii însăşi, prin faptul că secretă cel puţin 4 mitogeni (factori de creştere), similari cu cei corespunzători secretaţi de macrofage. Aceştia pot promova procesul proliferativ care conduce la dezvoltarea plăcii aterosclerotice. În consecinţă, în zonele endoteliale lezate minor, primele acumulări de trombocite ar putea iniţia transformările celulare din faza de debut a aterosclerozei iar, mai tîrziu, agregările plachetare ar putea accelera procesele proliferative din ateroscleroza avansată.

Patogenia aterogenezei. Cercetată de peste un secol, primele ipoteze datorate lui Virchow şi Rokitanski datînd din 1850—1860, patogenia aterosclerozei este incomplet elucidată, lipsind încă elemente de legătură între numeroasele date clinice şi experimentale cert dovedite. Ipotezele patogenice principale discutate în prezent, ipoteza răspunsului arterial la agresiune şi ipoteza monoclonală, au fost formulate în 1973 şi diversificate în următorii ani în mai multe variante, centrate pe cîte un eveniment patogenic care ar putea explica instalarea bolii.

a) **Teoria defectului endotelial** susţine alterarea, sub acţiunea unor factori de risc (tabelul V) a continuităţii şi permeabilităţii selective normale a stratului celulelor endoteliale; alterarea endotelială este urmată de microagregări trombocitare, care eliberează factori de creştere ce induc migrarea celulelor musculare şi a macrofagelor în subintimă, cu declanşarea procesului neoformator al plăcii aterosclerotice (30, 33, 34, 37).

b) **Teoria infiltraţiei lipidice** presupune ca prim factor agresor pătrunderea lipidelor circulatoare în peretele arterial, fie prin hiperconcentraţia lor plasmatică, fie favorizată de alţi factori (ex. HTA), iar metabolizarea lor deficitară declanşează acumularea celulelor spumoase şi, ulterior, neoformarea plăcii (44, 52, 55).

c) **Teoria lizozomală** sugerează ca factor primar o alterare a activităţii lizozomilor din celula musculară netedă, care, astfel, nu-şi mai poate exercita funcţia normală de metabolizare a lipidelor insudate în perete (54).

d) **Teoria hemodinamică** accentuează rolul agresiunii directe mecanice datorate turbulenţei de flux sanguin în lezarea endotelială iniţială; prin această teorie se explică preferinţa dezvoltării leziunilor aterosclerotice la bifurcările arteriale şi în alte locuri cu solicitare hemodinamică crescută. Friedman (1983) (43 a) consideră că în teritoriile vasculare supuse unor forţe mari de forfecare, ateroscleroza apare precoce, dar limi-

Scanned with OKEN Scanner

tat, în timp ce în regiunile cu prezența unor forțe de forfecare mai mici, induse de factori hemodinamici, ateroscleroza se dezvoltă mai lent, dar este mai intensă (fig. 9).

e) **Teoria trombaterogenetică** consideră ca prim defect existența unor tulburări de hemostază sanguină, incluzînd un exces de Factor XIII stabilizator al fibrinei (11—13, 43), cu depunerea succesivă a fibrinei în intimă, cu alterarea reologiei sanguine; de altfel, hipercolesterolemia este asociată cu o creștere a fibrinogenului plasmatic, care ar putea accelera și agregarea trombocitară și imobilizarea monocitelor sanguine, fenomen ce declanșează ulterior neoformarea plăcii.

f) **Teoria monoclonală**, fundamental diferită de cele precedente, presupune, ca origine a proliferării intimale, existența unei clone celulare unice și anormale de celule musculare netede, apărută în urma acțiunii unor factori mutanți (de exemplu, virali) și care proliferează asemănător unor celule tumorale benigne; studiile enzimatice pe anumite modele umane cu anomalii ale unor izoenzime, confirmă monotipia miocitelor din leziunile aterosclerotice (1), diferită de ale altor celule musculare

Tabelul V

Factori care produc leziunea endoteliului arterial și cresc permeabilitatea pentru macromolecule

Factorii lezionali	Mecanismul de acțiune	Condiția clinică
Factori hemodinamici	Leziunea celulelor endoteliale, creșterea permeabilității, adeziunea plachetară, stimularea proliferării celulelor musculare netede	Hipertensiune arterială
Angiotensina II	Contracția celulei endoteliale	Hipertensiune arterială
Monoxidul de carbon	Distrucția celulei endoteliale	Fumatul
Catecolaminele	Hipercontractilitate, edem și descuamarea celulei endoteliale	Stresul Fumatul
Produși de metabolism	Leziunea celulei endoteliale	Homocistinemia Uremie
Endotoxine	Distrucția celulelor endoteliale	Infecții bacteriene
Complexe antigen—anticorp	Aglutinarea plăcuțelor	Boala serului, Rejet de grefă, Lupus eritematos sistemic
Boli virale	Infecția celulei endoteliale și necroză	Viremie
Traumatisme mecanice ale endoteliului	Adeziunea plăcuțelor, creșterea permeabilității locale	Lezare prin cateter Energie cinetică a fluxului sanguin
Hiperlipoproteinemii	Agregarea plachetară în ariile de leziune endotelială	Dieta bogată în colesterol, hipercolesterolemia familială, diabet, hipotiroidism

Scanned with OKEN Scanner

netede din același organism, dar există și explicații alternative ale originii aparent monoclonale ale acestor celule.

Teoriile prezentate accentuează, de fapt, importanța unui singur mecanism patogenic. Este probabil că fiecare din acestea joacă un rol în prezența unui anumit profil de factori de risc, dar nici unul nu poate fi considerat drept mecanism unic de declanșare a procesului aterogen. Pe de altă parte, calea comună de progresie a aterosclerozei după declan-

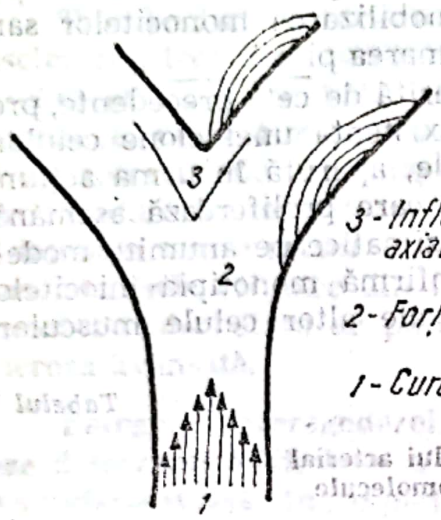


Fig. 9. — Rolul forțelor de forfecare induse de fluxul sanguin în aterogeneză.

șare este destul de bine elucidată și mai puțin controversată. Rolul major al tulburărilor de metabolism al colesterolului pentru aterogeneză este, de asemenea, recunoscut. Tendința actuală este de a considera aterogeneza drept un *răspuns arterial la agresiune*. Modalitățile inițiale de agresiune sînt variate, dar, pe parcurs, mecanismele patogenice se unifică, ducînd la leziunile aterosclerotice avansate și complicate pe o cale comună fiziopatologică. O sinteză a acestor mecanisme poate fi prezentată relativ succint.

În mod natural, o cantitate redusă de lipoproteine, în particular de colesterol, pătrunde transendotelial în intimă și este epurată de sistemul celulelor de curățare („scavenger cells"). Cînd cantitatea acestor lipoproteine crește, celulele de epurare se supraîncarcă și devin celule spumoase („foam cells"), care nu mai au aceeași capacitate de a părăsi intima pe cale transendotelială și se necrozează. Resturile necrotice, ca și alte mecanisme asociate, atrag în intimă macrofage și celule musculare netede în fenotip secretant care, împreună cu celulele endoteliale, de asemenea stimulate, contribuie la formarea unui sistem celular-conjunctiv care tinde să izoleze detritusurile celulare și care constituie forma de debut a plăcii aterosclerotice. Procesul se autoîntreține și se amplifică dacă factorii inițiali continuă să acționeze și placa aterosclerotică se mărește și ulterior devine leziune complicată prin fisurare, ulcerare, tromboză. Problemele principale care trebuie explicate sînt: cauza (cauzele) care contribuie la creșterea cantității de lipoproteine în intimă; cauza depășirii mecanismelor celulare de reglare cu supraîncărcarea consecutivă cu lipide a celulelor „scavenger"; mecanismele care contribuie la mobilizarea spre intimă a celulelor neoformatoare ale plă-

cii aterosclerotice; tipul particular de acțiune al fiecăruia din factorii de risc și cauzele susceptibilității individuale diferite pentru diverși factori de risc.

Creșterea cantității de lipoproteine în intimă apare, probabil, în mai multe moduri, dar modelul cel mai reprezentativ este cel din cadrul heperlipoproteinemiilor. Înțelegerea actuală a fenomenelor se bazează în cea mai mare măsură pe descoperirea fundamentală a lui Brown și Goldestein, care au descris în 1973 receptorul celular pentru LDL. Acest receptor este situat pe membrana tuturor celulelor și are o mare afinitate pentru lipoproteinele ce conțin apoproteina B-100 și a lipoproteinelor înrudite ce conțin apoproteina E. Numărul receptorilor este variabil, în funcție de necesitățile celulelor în colesterol. Toate celulele au nevoie de colesterol pentru a-l încorpora în membrana celulară. În plus, unele celule specializate folosesc colesterolul pentru diverse sinteze (hormoni steroizi, acizi biliari etc.), iar celulele hepatice constituie și principalul loc de depozitare a colesterolului. Majoritatea receptorilor LDL se găsesc de aceea pe membranele hepatocitelor. Numărul receptorilor LDL de pe suprafața aceleiași celule variază în funcție de cantitatea de colesterol intracelulară, fiind reglat printr-un mecanism de *feed-back*. A fost dovedit prin măsurători directe că un regim bogat în colesterol scade numărul de receptori de pe membranele celulare, supraîncărcate cu colesterol. Pe de altă parte, dacă se produce scăderea colesterolului din interiorul celulelor hepatice fie prin împiedicarea recirculării sărurilor biliare (drenarea acestora), fie prin blocarea farmacologică a principalei enzime a sintezei endogene hepatice de colesterol, hidroxi-metil glutaril coenzima A (HMG-COA), numărul receptorilor LDL hepatici crește spectaculos. Astfel, receptorii LDL constituie placa turnantă a metabolismului colesterolului și anomalii în funcționarea lor produce dereglări ale acestui metabolism. Brown și Goldstein au dovedit, astfel, că absența LDL produce hipercolesterolemia familială, boală cu mare risc de ateroscleroză. Studii populaționale ulterioare au demonstrat paralelismul dintre creșterea nivelului LDL plasmatic și riscul aterogen, valoarea prag a LDL fiind considerată 120 mg%, sub care apariția unui accident vascular de origine aterosclerotică este cu totul improbabilă (44 a). Scăderea producției de receptori LDL poate fi nu numai de natură genetică, ci și datorită unor factori de mediu, dintre care alimentația bogată în colesterol și grăsimi animale saturate constituie principala cauză. Numărul receptorilor LDL scade în mod natural cu vîrsta.

O dietă bogată în colesterol duce, la început, la încărcarea neobișnuită a celulelor hepatice, fără creșterea nivelului LDL plasmatic. Persistența fenomenului duce, însă, la scăderea rapidă a numărului receptorilor LDL hepatocitari, ceea ce, datorită rolului central al ficatului în metabolismul lipidic, duce la creșterea colesterolemiei, cu încărcarea altor celule, inclusiv cele endoteliale și reducerea consecutivă a numărului receptorilor LDL al acestora. Nivelul LDL plasmatic crește în continuare și, datorită faptului că circa 1/3 din LDL pătrunde transcelular prin mecanisme cu afinitate joasă, independente de receptorii LDL, colesterolul și alte lipide ajung în spațiul intimal. Se explică, astfel, unul din mecanismele inițiatoare ale aterogenezei, valabil atît pentru diversele dislipidemii de origine genetică (pentru care există explicații similare, cu im-

Scanned with OKEN Scanner

plicarea și altor mecanisme enzimatice), cît și pentru dieta bogată în colesterol și lipide saturate.

Hipercolesterolemia mai exercită asupra endoteliului și alte acțiuni cu rol în aterogenoză. Astfel, încărcarea celulelor endoteliale cu colesterol, care este înglobat în exces în membrana celulară, conduce la scăderea flexibilității celulare, care devine sensibilă la suprasolicitări hemodinamice, cu microleziuni consecutive, în special la locurile de bifurcație arterială. Microleziunile duc la retracția celulară cu lărgirea spațiului intercelular și cu creșterea consecutivă a insudării lipoproteinelor în intimă prin aceste spații. Leziunile mai mari conduc la două fenomene: pe de o parte demască unele zone de țesut conjunctiv, cu microagregări plachetare consecutive, care eliberează factori mitogeni ce atrag celule musculare netede și macrofage spre intimă, pe de altă parte, este stimulată reendotelizarea, dar noile celule endoteliale secretă ele însele factori mitogeni, cu acțiune sinergică cu a celor plachetare; în plus, celulele endoteliale tinere au proprietăți antitrombotice de suprafață mai reduse, favorizînd noi microagregări plachetare. Hiperlipidemia, prin lipoproteine bogate în trigliceride (chilomicronii, VLDL), poate, în mod particular, produce microleziuni endoteliale prin eliberarea unor cantități prea mari de lizolecitine ce rezultă din degradarea trigliceridelor de către lipoproteinlipaza endotelială; lizolecitinele sînt potențial citotoxice.

Din cele arătate se explică, astfel, pătrunderea în intimă a unei cantități crescute de lipoproteine în cazul hipercolesterolemiilor și a hipertrigliceridemiilor și se evidențiază două din sursele de mitogeni care se dezvoltă în acest proces: microagregările plachetare și turnoverul crescut al celulelor endoteliale. De altfel, este dovedit în mod direct că endoteliul bolnavilor cu hiperlipoproteinemii este tapetat cu un număr mult mai mare de monocite ce vor migra transendotelial, decît la indivizii normali.

Celulele care epurează lipoproteinele din intima arterială („scavanger cells") sînt prevăzute cu alt tip de receptori LDL decît cei clasici, și anume receptori pentru acetil-LDL sau de tip „scavanger", prezenți și în celulele Kupffer, unele celule endoteliale sinusoidale și alte celule cu rol salubrizant. Acești receptori sînt nereglabili de către excesul de LDL intracelular, ceea ce explică apariția celulelor supraîncărcate lipidic în intimă („foam cells"). Există posibilitatea blocării competitive a acestui receptor de către un proteoglican eliberat din granulele plachetare (5, 6). Sensul fiziologic al acestui receptor special pentru LDL este că fixează și lipoproteine anormale (exces de sarcini negative, malonizare etc.) și chiar și alte componente chimice (complexe imune), dar receptorul acetil-LDL este, în cazul dislipidemiilor, responsabilul principal al supraîncărcării celulare lipidice în intimă, cu necroza lor consecutivă. Aceasta angrenează noi celule pentru metabolizarea lor și atragerea masivă de celule musculare netede din medie, care trec în fenotip secretant. Prezența unor proteine cu funcție imună într-o cantitate corelabilă cu gradul de leziune al peretelui arterial, ca și prezența complexului C5b-9 al sistemului complement pot sugera instalarea unui proces inflamator autoîntreținut la nivelul leziunii aterosclerotice, care ar putea conduce la progresiunea leziunii (30, 50, 51) (figura 10).

Scanned with OKEN Scanner

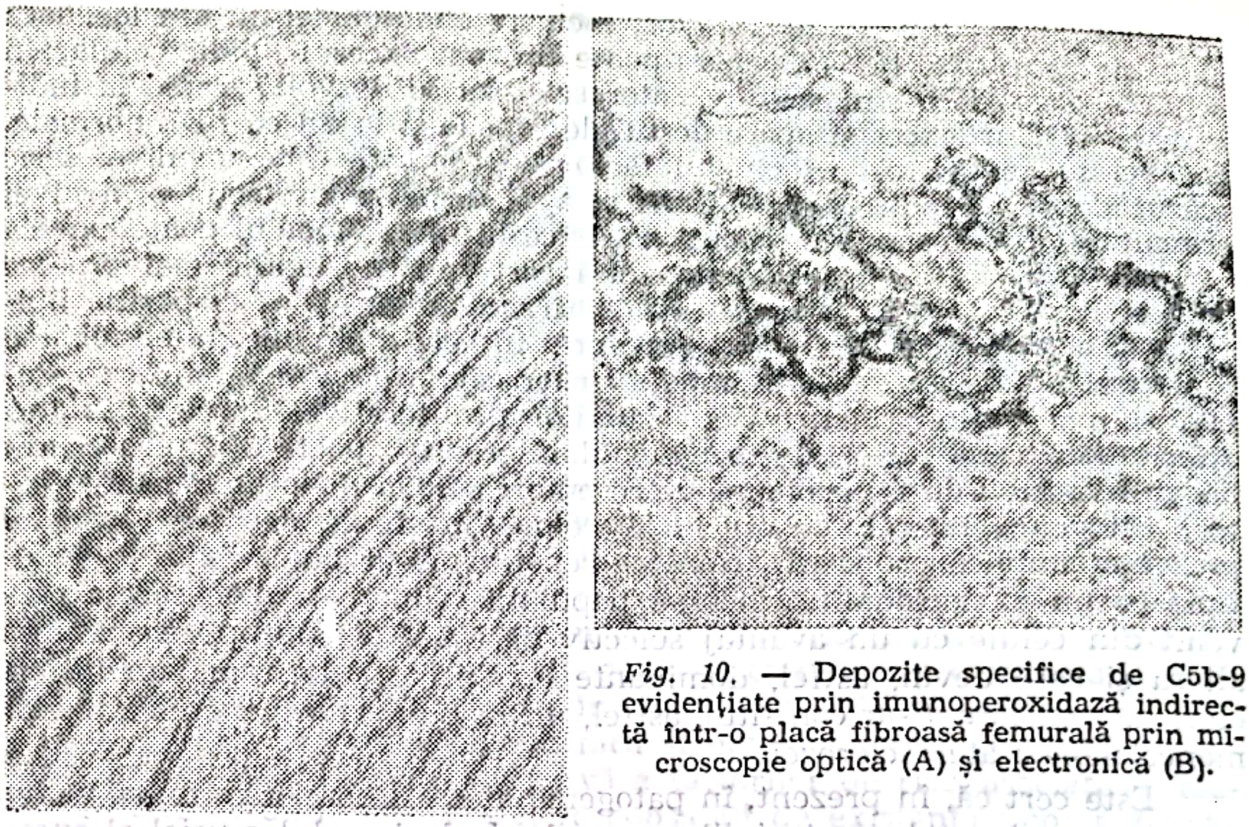


Fig. 10. — Depozite specifice de C5b-9 evidențiate prin imunoperoxidază indirectă într-o placă fibroasă femurală prin microscopie optică (A) și electronică (B).

Placa aterosclerotică reprezintă, astfel, un răspuns arterial la agresiune, o modalitate de organizare tisulară în jurul detritusurilor celulare rezultate din eșecul încercării de îndepărtare a excesului de lipide pătrunse în intimă. Dacă factorul declanșator inițial nu se atenuează, leziunea progresează și tinde să obstrueze lumenul vascular. De cele mai multe ori, însă, înaintea obstrucției complete, apare fisurarea sau ulcerarea plăcii, cu formarea locală a unui tromb. Există și alte complicații care apar, însă mult mai rar ca tromboza. Se descriu, astfel, hemoragii în placă, provenind din ruptura capilarelor de neoformație dezvoltate pentru a iriga peretele arterial care nu se mai poate hrăni din lumenul vascular, calcificarea plăcii, embolizarea distală a unor fragmente din placa ruptă. Toate aceste fenomene, al căror moment de apariție este imprevizibil, răspund de manifestările acute ale bolii aterosclerotice.

Modelul prezentat conține date care sugerează modul de acțiune al altor factori de risc, în afara celor care implică tulburări în metabolismul lipidic. HTA produce în mod mecanic microleziuni endoteliale. Fumatul provoacă, de asemenea, microleziuni toxice, dar este posibil să genereze factori mitogeni și prin alte mecanisme; leziunile aterosclerotice ale fumătorilor au mai multe elemente proliferativ-conjunctive și mai puține lipoproteine ca în alte cazuri. Mecanismul aterogen al diabetului este neclar, dar sînt implicate disfuncții membranare endoteliale datorate glicozilării anormale a unor mucopolizaharide. Modelul explică de ce scăderea HDL colesterolului, principala formă de revers-transport și epurare a colesterolului din celule, constituie un factor de risc aterogen care acționează doar în prezența excesului de LDL; dacă LDL sînt scăzute,

Scanned with OKEN Scanner

supraîncărcarea lipidică a celulelor, inclusiv endoteliale, nu are loc; dacă LDL sînt crescute, HDL în exces poate preveni excesul lipidic celular; în schimb, dacă HDL sînt scăzute, ateroscleroza se dezvoltă rapid la indivizii cu LDL în exces și apare destul de repede și la cei cu LDL normale. De aici se deduce că principalul factor de protecție este un nivel seric scăzut de LDL, indiferent de HDL și apoi urmează protecția prin nivel crescut de HDL, care poate compensa excesul LDL. Modelul poate explica reversibilitatea aterosclerozei, dovedită cert pentru stadiile mai precoce (striuri lipidice), dar probabilă și mai tîrziu, în sensul că dispariția lipidelor și a surselor de mitogeni pot duce, în cele din urmă, la eliminarea excesului lipidic intimal și a detritusurilor celulare, cu reorganizarea stabilă și mai puțin protruzivă a leziunilor proliferative. Susceptibilitatea diferită la diverși factori de risc, modulată ereditar, poate fi explicată prin bagajul variabil de apoproteine, de receptori pentru lipoproteine și de factori mitogeni eliberați de diversele celule. În sfîrșit, deoarece modelul prezentat implică proliferări celulare repetate, el ar putea explica monotipia (și nu monoclonalitatea) unei populații celulare tardive care a provenit din celule cu un avantaj selectiv oarecare de multiplicare asupra altora și care devin, astfel, dominante (exclusive?) după mai multe cicluri de replicare. S-ar constitui, astfel, un răspuns la argumentele teoriei monoclonale a aterosclerozei.

Este cert că, în prezent, în patogenia aterosclerozei rămîn mai multe probleme neclare, dar principiile generale, inclusiv rolul crucial al excesului de colesterol și lipide saturate, sînt elucidate și ele implică numeroase puncte de atac terapeutic, unele intrate recent în uz (de tipul inhibitorilor de HMG-CoA), altele, deocamdată, experimentale sau teoretice.

TABLOU CLINIC

Ateroscleroza, privită patogenetic ca o boală metabolică, se manifestă morfologic prin suferința arterelor mari și medii, constînd în: ocluzia parțială sau totală a vasului, cu ischemia și necroză consecutivă în teritoriul tisular respectiv sau în rupturi vasculare, dilatări anevrismale, embolizarea unor fragmente de placă aterosclerotică ulcerată sau tromboze locale. Ateroscleroza, deși prezentă morfopatologic și bănuită din existența unor modificări metabolice (hiperlipoproteinemie, hipercolesterolemie, modificări enzimatice și trombocitare etc.), nu se manifestă clinic decît atunci cînd se realizează o obstrucție limită sau critică, de aproximativ 60—70% a lumenului arterial. Există, deci, o fază preclinică, asimptomatică și o fază clinică manifestată prin tabloul clinic al ischemiei realizat pe diversele teritorii arteriale. Este de înțeles că faza preclinică a bolii cuprinde un foarte mare număr de persoane la care diagnosticul bolii poate fi doar bănuit din context etiopatogenic sau din descoperirea întîmplătoarea a unor modificări ECG sau radiologie. Astfel de „markeri" ai bolii sînt prezenți la 20—25% din populația adultă, în timp ce manifestări clinice sînt prezente la numai 4—6% din cazuri. Comparația bolii cu un iceberg este sugestivă.

Scanned with OKEN Scanner

Cunoașterea stadiului preclinic este deosebit de importantă pentru măsurile de profilaxie primară și secundară ce pot fi luate pentru limitarea sau eliminarea acțiunii factorilor de risc ai bolii.

Simptomatologia clinică este dată de suferința ischemică a diverselor teritorii arteriale. Ea se dezvoltă progresiv, în funcție de gradul ischemiei, de rata de progresiune a acesteia, de asocierea suferinței pe alte teritorii vasculare, de apariția complicațiilor („acutizări" sau „agravări" ale simptomatologiei), de asociere cu alte boli etc.

Localizarea în teritoriul coronarian, cerebral sau al aortei și ramurilor sale, deși prezentă morfologic, ca tablou clinic nu debutează și nu evoluează simultan, cadrul general de afectare vasculară survenind tardiv în evoluția bolii. Fac excepție cazurile în care se conjugă concomitent mai mulți factori de risc. În numeroase cazuri afectarea coronariană sau cerebrală nu se însoțește și de o afectare importantă a aortei și ramurilor sale, datorită, probabil, evoluției mai rapide a bolii pe aceste teritorii, urmînd ca, în evoluție, să fie posibilă și afectarea celorlalte teritorii vasculare viscerale, periferice. Astfel, în stadiul II (Fontaine) al bolii oclusive arteriale periferice în care apare claudicația intermitentă, se găsește în 50% din cazuri angiografic o cardiopatie coronariană, care este decelată în 90% din cazurile în stadiul III și IV al bolii.

Există date de observație clinică și epidemiologică ce arată că, intervenția concomitentă sau succesivă a factorilor de risc, asociați cu factori genetici și de mediu, pot fi responsabili de existența unor populații cu afectare aterosclerotică predominant coronariană, cerebrală sau periferică (47, 48, 49, 52, 54).

Particularitățile hemodinamice ale teritoriului vascular afectat, timpul în care obstrucția se instalează, gradul de extindere și posibilitățile de dezvoltare ale circulației colaterale, influențează, în mare măsură, manifestarea clinică a aterosclerozei, în întregul ei polimorfism (nu există o boală, ci bolnavi cu ateroscleroză). Cercetările efectuate au demonstrat, că în circulația coronariană, este necesară o reducere, cu cel puțin 50%, a lumenului arterial pentru a putea fi redus debitul de perfuzie tisulară la un punct critic. Evoluția îndelungată a bolii poate, însă, permite dezvoltarea unei circulații colaterale atît de bogate încît este posibilă obstrucția completă a vasului principal fără ca semnele clinice de ischemie și necroză să apară (48, 49).

Obstrucția completă a lumenului unei artere se face, cel mai frecvent, printr-un tromb, care completează obstrucția realizată de placa aterosclerotică, tromboză care poate fi detectată angiografic în primele 2—4 ore de la debutul clinic al obstrucției; la necropsie, de multe ori datorită fenomenelor de tromboliză, lumenul vasului este găsit permeabil (47, 52).

Oricare ar fi localizarea procesului aterosclerotic, precizarea diagnosticului implică două etape:

— stabilirea diagnosticului de „arteriopatie" cronică obstructivă;

— stabilirea naturii ateriosclerotice a arteriopatiei.

În evoluția stadială a bolii pot fi evidențiate cîteva etape:

1. *predispoziția la boală,* reprezentată prin depistarea persoanelor cu unul sau mai mulți factori de risc, cu antecedente eredocolaterale și

Scanned with OKEN Scanner

persoanele semnificative; analiza modului de viață și muncă este deosebit de utilă în acest sens;

2. *stadiul biochimic, preclinic al bolii*, caracterizat prin procese metabolice generale (metabolismul lipoproteinelor modificat) și procese biochimice la nivelul peretelui arterial (acumularea de lipoproteine în perete), cu apariția unor leziuni aterosclerotice „mute", fără corespondent clinic.

3. *stadiul clinic al bolii* poate fi:

a) — latent, cuprinzînd modificări arteriale evidențiabile doar prin miljoace speciale de investigație (angiografie, angioscopie, retinografie, substanțe trasor marcate radioactiv) sau cuprinzînd manifestări clinice validate doar în condiții de solicitare circulatorie prin teste de efort sau de încărcare.

b) — manifest, caracterizat, fie prin tulburări funcționale datorate scăderii debitului circulator: ameteli, palpitații, tulburări de vedere, acufene, vertij sistematizat sau nesistematizat, ischemie cerebrală tranzitorie, modificări comportamentale (agitație, neliniște, irascibilitate), fie prin manifestări de ischemie și necroză, prin deficit circulator major, în teritoriul vascular interesat (infarct miocardic acut, accident vascular cerebral, ischemie cronică sau acută periferică, infarct intestino-mezenteric) (48, 49).

De multe ori, manifestările clinice ale aterosclerozei pot fi însoțite de semne și simptome aparținînd unor boli cu care aceasta este frecvent asociată: hipertensiunea arterială, diabetul zaharat, obezitatea, hiperuricemiile. Aceste boli asociate pot să debuteze clinic fără o asociere clinică a aterosclerozei, dar existența lor precipită și agravează manifestările clinice ale suferinței vasculare, mulți dintre pacienți fiind confruntați în evoluția clinică a bolilor asociate cu unul sau mai multe accidente acute majore ischemice.

DIAGNOSTIC

Datorită polimorfismului manifestărilor sale clinice, a perioadei îndelungate de evoluție ca și a debutului diferențiat pe teritorii vasculare, diagnosticul pozitiv al bolii se impune la oricare din semnele sau simptomele „de organ" pe care boala le implică în evoluția ei. Cardiopatia ischemică este cel mai evident și, deseori, cel mai răspîndit indicator al existenței aterosclerozei în evoluție. Practic, toți pacienții cu infarct miocardic, demonstrat prin modificări electrocardiografice și biochimice, au ateroscleroză coronariană. Accidentul vascular cerebral este un criteriu mai puțin fidel de prezență a aterosclerozei pentru că el include și forme ca hemoragia sau embolia cerebrală, a căror asociere cu ateroscleroza nu este obligatorie (2, 48, 49).

O serie de date din examenul clinic pot fi sugestive pentru prezența aterosclerozei: palparea unei mase abdominale pulsatile, sugestivă pentru un anevrism abdominal, prezența unor sufluri pe carotidă, femurală, iliacă, renală etc. (48).

Scanned with OKEN Scanner

Nu este atît de important a mai face diagnosticul pozitiv de ateroscleroză în momentul debutului clinic al fenomenelor de ischemie și necroză; este însă deosebit de util și indicat a surprinde existența și evoluția bolii în stadiul ei de latență pentru a putea, cel puțin parțial, preveni instalarea bruscă și deseori invalidantă a bolii. De aceea sînt necesare mijloace complementare de investigare paraclinică pentru a argumenta sau preciza stadiul bolii, acolo unde este suspectată.

• *Vizualizarea angiografică* a deformărilor sau îngustărilor lumenului unui vas rămîne cel mai bun test prezumtiv — deși invaziv — pentru demonstrarea unei ateroscleroze latente. Astfel angiografia coronariană permite vizualizarea și evaluarea arterelor pînă la un diametru de 0,5 mm (2).

• *Ultrasonografia Doppler* permite, neinvaziv, să se aprecieze viteza și uniformitatea fluxului sanguin arterial, ca și conturul și linearitatea vasului. Ea pune în evidență și prezența de plăci ateromatoase în diverse teritorii: artera aortă, carotida și ramurile ei, vertebrale. Ecografia, însă, este puțin utilă, în practica clinică, pentru vizualizarea plăcilor aterosclerotice.

• *Tehnicile scintigrafice,* utilizînd radionuclizi, pot furniza date asupra fluxului circulator coronarian și al reducerii acestuia, vizualizînd defectele de perfuzie ale miocardului; la fel vizualizarea fluxului circulator cerebral cu tehnici izotopice și tomografie cu emisie de pozitroni.

• *Demonstrarea radiologică a prezenței calcifierilor* la nivelul vaselor este sugestivă pentru prezența aterosclerozei; deși coronarele calcificate demonstrate radiologic indică ateroscleroza, obstrucția completă a lumenului coronarian se poate produce și în absența calcifierilor. La fel, vizualizarea arterelor vertebrale pe o radiografie în plan frontal a coloanei cervicale indică prezența de modificări aterosclerotice. Modificări ale arterelor retiniene la examenul oftalmologic nu sînt totdeauna corelate cu modificări corespunzătoare în alte teritorii arteriale.

Deși există o multitudine de teste pentru depistarea precoce a aterosclerozei, de multe ori prezența ei poate fi stabilită doar la apariția manifestărilor clinice de organ, datorată scăderii critice a fluxului sanguin în vasul afectat.

Diagnosticul diferențial al aterosclerozei presupune diagnosticul diverselor ei localizări. El trebuie făcut cu procesele inflamatoare care duc la arterite de diverse etiologii — reumatismală, rickettsiană, tromboangeită obliterantă, din diferitele procese vasculitice (o mențiune specială merită boala Takayashu), poliarterita nodoasă; de asemenea, afecțiuni sau anomalii congenitale ca hiperplazia intimei sau modificări de formă, traiect, calibru, ale vaselor, precum și, nu în ultimul rînd, afecțiuni care, prin compresiune, pot realiza sindromul de ischemie (formațiuni tumorale, bride).

Diagnosticul diferențial al bolii este, deci, în directă dependență de cadrul și teritoriul manifestărilor clinice, fiind mai judicios tratat în contextul organului afectat: cardiopatie ischemică, accident vascular cerebral, arteriopatie periferică (2, 48, 49, 52).

Scanned with OKEN Scanner

PROFILAXIE ŞI TRATAMENT

Necunoaşterea completă a mecanismului patogenetic al aterosclerozei, ca şi polimorfismul factorilor angrenaţi în producerea ei, fac dificilă găsirea unor mijloace patogenetice de tratament, direct implicate în blocarea şi regresiunea plăcilor aterosclerotice. Prevenirea şi întîrzierea dezvoltării şi evoluţiei bolii, prin influenţarea factorilor de risc, este o atitudine profilactică utilă în abordarea bolii. Regresia leziunilor aterosclerroase nu este un mit. Date experimentale pe iepuri, maimuţe, ca şi date clinice certificate angiografic, demonstrează regresia plăcilor fibroase cu refacerea, cel puţin parţială, a lumenului arterial. Succesul fenomenelor de regresie este dependent de precocitatea abordării terapeutice în raport cu vîrsta de instalare a plăcilor fibroase (plăcile fibroase tinere regresează mai uşor), ca şi de multitudinea căilor de abordare a factorilor de risc: regim igieno-dietetic, hipolipemiante, renunţarea la fumat, efortul fizic etc. (4, 9, 10, 28).

Abordarea terapeutică a aterosclerozei trebuie făcută din perspectiva diminuării influenţei pe care o au factorii de risc asupra instalării şi evoluţiei bolii. Înlăturarea sau reducerea activităţii factorilor de risc se înscrie ca un prim factor terapeutic.

Tratamentul tulburărilor metabolismului lipoproteinelor. Mulţi pacienţi cu alterarea metabolismului lipidic nu sînt trataţi încă, în ciuda convingerii şi datelor clare privind influenţa hiperlipoproteinemiei asupra apariţiei şi evoluţiei aterosclerozei la om. Datele recente obţinute din studii prospective, pe un număr mare de cazuri, arată clar că scăderea nivelului LDL prin dietă şi terapie are ca rezultat scăderea incidenţei cardiopatiei ischemice (7, 36, 57). Tratamentul hiperlipoproteinemiei este cu atît mai important la pacienţi cu istoric de fumat, hipertensiune, tulburări de glicoreglare.

Tratamentul dietetic. Dieta este un component al terapeuticii hiperlipoproteinemiilor; sfatul dieteticianului, o orientare clară în recomandările făcute şi tipuri speciale de dietă, individualizate, după tipul de tulburare a metabolismului lipidic, sînt deosebit de importante. Ca termeni generali de încadrare a unei diete utile tratamentului se recomandă:

— scăderea aportului de grăsimi din alimentaţie sub 30% din totalul caloric;

— raportul grăsimi polinesaturate/grăsimi saturate să fie 1 (de notat că în alimentaţia uzuală, din zona noastră geografică, raportul este sub 0,4);

— restrîngerea colesterolului din alimentaţie la sub 300 mg/zi.

La pacienţii cu hipercolesterolemie este necesară o modificare mai importantă a raportului grăsimi polinesaturate/saturate constînd în scăderea celor saturate sub 10% şi creşterea celor polinesaturate de la 6% la 10%. Grăsimile de origine animală sînt, în general, saturate, avînd la bază palmitat şi stearat sau mononesaturate (oleat). Grăsimile de origine vegetală sînt polinesaturate, avînd la bază acidul linoleic şi linolenic, sintetizate în plante şi cu o mare concentrare în cerealiere. Grăsimile saturate din alimentaţie cresc nivelul plasmatic al LDL de peste 2 ori mai mult decît cele nesaturate. Sursele majore de colesterol sînt reprezentate

Scanned with OKEN Scanner

de ouă (250 mg/ou), carne (350 mg/½ kg), lapte (140 mg/½l), unt (280 mg/100 g). În cazurile cu hipercolesterolemie aportul zilnic al colesterolului în alimentație trebuie să scadă sub 300 mg.

Au fost făcute studii cu diverse diete conținînd raport grăsimi polinesaturate/saturate de la 0,1 pînă la 8, în cadrul protocolului de studiu grăsimile totale rămînînd constante, iar cele polinesaturate crescînd prin modificarea compoziției dietei. S-a observat că scăderi ale colesterolului circulant sînt percepute numai pînă la raportul de 2, după care dieta nu mai poate influența valoarea acestuia; în aceste condiții LDL-colesterolul scade cu 10—15% la subiecții normali și cu peste 25% la subiecții cu hipercolesterolemie. Studii privind consumul de pește, cel puțin 2 mese pe săptămînă, par să ateste că acesta are un efect nu numai hipocolesterolemiant, ci și profilactic în instalarea cardiopatiei ischemice. Efectul este atribuit conținutului ridicat în acid eicosapentaenic (AEP), acid din grupul acizilor Omega-3-grași, esențiali pentru om și care inhibă competitiv metabolismul acidului arachidonic în ciclul ciclooxigenazei, rezultînd prostaglandine cu acțiune favorabilă antitrombotică. Cercetări recente au adus dovezi că administrarea de AEP modifică funcția trombocitelor, normalizează lipemia, influențează favorabil parametrii hemoreologici și coagularea sîngelui, colesterolul, LDL și HDL, trigliceridele și scade tensiunea arterială.

Este posibil ca datorită consumului mare de pește de apă rece și produse piscicole (de exemplu, ulei de scrumbie), ce conțin apreciabile cantități de AEP, eschimoșii din Groenlanda prezintă, comparativ cu alte populații, o incidență mult scăzută a infarctelor cardiace și cerebrale. Numeroase studii epidemiologice (Japonia, S.U.A., Suedia, Olanda) stabilesc, pe de altă parte, o relație între consumul de pește și riscul cardiovascular aterosclerotic prin demonstrarea unei corelații inverse între consumul de pește și ateroscleroză. Totuși, utilizarea timp îndelungat a unei diete pe bază de grăsimi polinesaturate pare a avea unele efecte negative, ca apariția litiazei biliare sau, după unii autori, favorizarea unor neoplazii.

La pacienții cu hipertrigliceridemie regimul alimentar trebuie individualizat după nivelul trigliceridelor; o creștere a acestora peste 1 000 mg%, la care riscul apariției pancreatitei este mare, se impune cu necesitate și profilaxia acesteia (contraindicația alcoolului); la pacienții cu niveluri între 300 și 1 000 mg%, la care este frecvent asociată obezitatea, este necesară, pe lîngă adaptarea dietei la principiile generale de reducere a aportului caloric total și o reducere a aportului de hidrați de carbon (îndeosebi dulciuri rafinate), la sub 45% din aportul caloric. Se mențin recomandările generale de păstrare a raportului grăsimilor polinesaturate/saturate din alimentația la valori de 1 sau peste 1, cu o adecvare a aportului caloric, utilă scăderii și menținerii greutății corporale la valorile corespunzătoare vîrstei și sexului (7, 14, 21, 26, 36, 57).

Tratamentul medicamentos vizînd scăderea nivelului colesterolului și trigliceridelor din circulație se instituie la pacienți cu tulburări evidente de metabolism (de exemplu, colesterolemie peste 240 mg/dl) dacă în urma unui regim dietetic adecvat de 6 luni nu este influențat meta-

Scanned with OKEN Scanner

bolismul lipoproteic și pacientul face parte dintr-una din următoarele grupe:

— pacienți cu ateroscleroză clinic manifestă;

— pacienți cu încărcare familială de ateroscleroză sau hiperlipoproteinemie;

— pacienți hiperlipemici cu alți factori de risc asociați (hipertensiune, fumat, diabet).

Din diverse studii reiese că scăderea colesterolului total cu 1% scade riscul de cardiopatie ischemică cu 2%.

Deși unele preparate medicamentoase au un puternic efect hipolipemiant, nu există un medicament eficient în toate tipurile de hiperlipemie. Majoritatea au efecte secundare serioase, iar la unii agenți hipolipemianți nu este deplin cunoscut mecanismul de acțiune. Agenții hipoglicemianți pot fi, în general, clasificați în agenți care:

— scad sinteza de VLDL și LDL: acidul nicotinic, compactin, sinvastatina, levastatina (Mevinolin);

— cresc eliminarea VLDL: clofibrat, gemfibrozil, benzafibrat, fenofibrat;

— cresc catabolismul LDL: colestiramina, colestipolul, probucol, D-Tiroxina.

Acidul nicotinic (Niacin) este o vitamină hidrosolubilă care inhibă sinteza hepatică de VLDL și consecutiv de LDL, fără a exista date certe că ar influența direct pe acesta din urmă. Scade VLDL, trigliceridele și colesterolul cu 40%, LDL-colesterolul cu 20% și crește HDL-colesterolul cu 20%. Este util în tratamentul HLP tipurile II, III, IV și V, dar contraindicat la pacienții ulceroși, hepatici și hiperuricemici. Poate produce congestia, pruritul și uscăciunea pielii, iritații oculare-mediate prin prostaglandine și inhibate, parțial, prin administrarea de aspirină. Administrarea se începe cu 50 mg, de 3 ori pe zi, dublîndu-se doza tot la 3—4 zile, pînă la un nivel mediu terapeutic de 3 g/24 ore. Dacă LDL nu este influențat, se poate crește doza, pînă la doza maximă de 9 g/24 ore. În cazul apariției aritmiilor la începerea tratamentului este necesară monitorizarea bolnavului. Chiar dacă la început este mai greu tolerat, scurgerea unui interval de timp de la începutul tratamentului poate duce la creșterea toleranței bolnavului la medicament.

Compactinul, *Simvastatina* (MK-733) și *levastatina* (Mevinolin) sînt noi agenți terapeutici care, inhibînd hidroxi-metil-glutaril-COA reductaza, enzima cheie a metabolismului colesterolului, blochează sinteza endogenă de colesterol la nivel hepatic și obligă celula hepatică să sintetizeze receptori pentru LDL suplimentari, cu care să-și acopere nevoia de colesterol din circulație, scăzînd, în acest fel, nivelul LDL-colesterolului plasmatic cu 20—35%. Aceste substanțe inhibă însă și sinteza hormonilor steroizi și au efecte negative asupra menținerii integrității membranelor celulare. Ca afecte secundare s-au constatat diareea și alte tulburări gastrointestinale, însă cu caracter tranzitor. Nu au fost constatate efecte secundare hepatice, renale, nervoase. Deși active, evaluarea lor pentru o terapie curentă necesită încă studii de farmacologie clinică pe un număr mai mare de bolnavi. Studiile actuale mai mult decît încurajatoare relevă la o doză de lovastatin de 40 mg/zi, o scădere a colesterolului to-

Scanned with OKEN Scanner

tal cu 32%, o creștere a HDL-colesterol cu 5—15%, o scădere a trigliceridelor cu 27%, precum și a VLDL și Apo-B.

Clofibratul (Atromid), gemfibrozil, benzafibrat (Cedur), fenofibrat (Lipanthyl) sînt medicamente care acționează prin îndepărtarea particulelor circulante bogate în trigliceride (chilomicroni, IDL, VLDL), scăzînd nivelul plasmatic al trigliceridelor și VLDL; acțiunea lor se datorează parțial creșterii activității lipoprotein lipazei. Totodată scad sinteza hepatică a colesterolului și cresc excreția acestuia în bilă. Clofibratul este util în hiperlipoproteinemiile tip IIb, III și IV, neinfluențate prin dietă și acidul nicotinic. Studii pe un mare număr de pacienți arată că este eficient în scăderea colesterolemiei și incidenței cardiopatiei ischemice, însă crește incidența colecistopatiei litiazice și a mortalității prin cauze non-cardiovasculare, îndeosebi tumori abdominale. Doza uzuală utilizată este de 1 g, de trei ori pe zi. Noile preparate din aceeași familie sînt mai indicate datorită scăderii efectelor secundare: benzafibratul și gemfibrozilul nu au efect litogen. Gemfibrozilul crește nivelul HDL-colesterol în mod semnificativ; în studiul de la Helsinki (1987) după administrare de gemfibrozil timp de un an, LDL a scăzut cu 10% și HDL a crescut cu 12%, iar rata infarctelor cardiace letale a fost diminuată cu 34%. El se administrează 600 mg oral, de două ori pe zi.

Colestiramina (Questran), colestipolul (Colestid) sînt rezine anionice schimbătoare de ioni care nu se absorb la nivel intestinal unde leagă acizii biliari, blocînd circuitul hepato-enterohepatic și favorizînd, astfel, eliminarea colesterolului, prin fecale. Sînt eficiente în hipercolesterolemiile familiale (tipul II), ducînd la scăderi de peste 15—25% ale colesterolemiei peste scăderile obținute cu dieta, iar asociate cu acidul nicotinic produc scăderi și mai mari. De asemenea, asocierea cu inhibitoare a HMG-CoA (Mevinolin) permite scăderea cu pînă la 50% a LDL. Ca efecte secundare au fost notate: constipația sau diareea, flatulența, durerile abdominale, greața, vărsăturile. Constipația poate ceda la laxative, iar durerile abdominale cedează la administrarea de antacide sau alimente. Acționînd la nivelul intestinal interferează cu absorbția unor medicamente: digitală, L-tiroxină, fenilbutazonă, tetraciclină, trombostop, preparate de fier, fenobarbital, diuretice tiazidice.

Colestiramina se administrează oral, în doză crescîndă, de la 8 g de trei ori pe zi, pînă la doza maximă de 32 g/24 ore. Colestipolul, mai ieftin și mai eficient, se administrează oral de la 5 g de trei ori pe zi, pînă la doza maximă de 30 g/24 ore. Totuși costul unui tratament pe o lună este relativ ridicat.

Probucolul (Lurselle) duce la o scădere a HDL pe lîngă cea a LDL, dar pare a fi foarte eficient asociat cu colestipolul, în doze de 500 mg, de două ori pe zi. Acționează prin accelerarea clearance-ului LDL și a creșterii excreției de colesterol în bilă. Are efecte secundare constînd în diaree, dureri abdominale, greață.

D-Tiroxina (Dethirona) este izomerul optic al hormonului tiroidian. Crește excreția colesterolului în bilă prin stimularea activității 7-α-hidroxilazei hepatice. Induce sinteza de receptori LDL la suprafața hepatocitului accelerînd, astfel, clearance-ul LDL circulant. Scade nivelul colesterolului seric la doze care nu produc creșteri ale frecvenței cardiace sau consumului tisular de oxigen. Este utilă în forme de hipercolesterolemii

Scanned with OKEN Scanner

familiale (tipurile II, III), dar, datorită efectelor secundare comune hipertiroidismului, este preferabil de administrat tinerilor fără afecțiuni cardiace și care nu tolerează alte forme de tratament.

La pacienții care nu tolerează terapia medicamentoasă și au risc mare la instalarea aterosclerozei, se poate apela la *by-pass*-ul parțial ileal (pentru hipercolesterolemicii heterozigoți) și la șuntul porto-cav (pentru cei homozigoți), aceste intervenții avînd același rol ca și rezinele anionice, blocante ale acizilor biliari la nivel intestinal. Atunci cînd este posibil, se poate apela, pentru același tip de pacienți, la plasmafereză, efectuată lunar, care duce la scăderea colesterolului plasmatic cu aproximativ 300 mg/intervenție terapeutică. Pentru pacienții homozigoți cu hipercolesterolemie familială, care au un defect total în producerea de receptori LDL și nu răspund la alte forme de terapie mai pot fi luate în considerație încă două măsuri terapeutice: 1. asocierea de inhibitori ai sintezei de colesterol (simvastatina, lovastatina) cu o plasmafereză care folosește precipitarea mijlocită de heparină a LDL și fibrinogenului și scade fibrinogenul în medie cu 50% și LDL cu pînă la 70—80%, aducîndu-le la pragul critic de ateroscleroză de 120 mg/dl (44 a) și 2. transplantul hepatic, în care receptorii LDL de pe hepatocitele ficatului transplantat funcționează, fixînd LDL și ducînd la scăderea acestora din circulație cu peste 80% și pînă la normalizarea completă (3, 5, 7, 36).

Măsuri medicamentoase intensive sînt necesare pentru scăderea colesterolemiei ridicate și la toți bolnavii după *by-pass*-uri aortocoronariene.

Abordarea terapeutică a celorlalți factori de risc este deosebit de importantă, deoarece, fie prin mijloace terapeutice, fie prin mijloace profilactice primare, se pot influența factorii de risc pînă la scăderea importantă a rolului acestora în instalarea și progresunea bolii.

— Tratamentul hipertensiunii arteriale este important încă din stadiile de debut ale bolii, fără însă a exista un consens anume privind valorile la care hipertensiunea arterială este aterogenă și nici sub ce valori aceasta nu mai influențează patogeneza aterosclerozei. Prin consens se apreciază că este necesară o scădere a TA diastolice sub 100 mmHg pentru a se reduce riscul evenimentelor cardiovasculare. Oricum, abordarea profilactică și terapeutică a hipertensiunii arteriale, în toate stadiile ei, scade riscul de progresiune al aterosclerozei și, îndeosebi, gradul ei de manifestare clinică.

— Tratamentul tulburărilor de glicoreglare, încă din faza alterării toleranței la glucoză, cu mijloace dietetice și medicamentoase, poate, în același fel, preveni un debut clinic brusc al aterosclerozei.

— Combaterea fumatului este esențială, realizarea ei însă nefiind dependentă de mijloace terapeutice directe, ci, mai ales, fiind funcție de educație sanitară, bună informare, convingerea societății că „starea de nefumător este comportamentul normal al omului“ (57). Trebuie renunțat la fumatul inconstant, redus, sub anume praguri „de siguranță“, la țigaretele cu conținut „redus“ de nicotină. Este necesar ca tocmai cadrele medicale, direct confruntate cu multitudinea de cazuri de ateroscleroză, să înțeleagă și să renunțe, ca un prim exemplu, la acest nefast obicei social contemporan.

Scanned with OKEN Scanner

Şi ceilalţi factori de risc: obezitatea, sedentarismul, tensiunea nervoasă trebuie recunoscuţi şi influenţaţi prin mijloace caracteristice: dietă corespunzătoare, schimbarea habitusului alimentar, efort fizic constant, dozat în timp, o igienă mintală, toate răspîndite în grupurile sociale prin mijloace utile, concrete şi viabile de educaţie sanitară, dublată de investiţii corespunzătoare în vederea aplicării fără dificultăţi a acestor principii, de către fiecare.

Tratamentul manifestărilor clinice ale aterosclerozei cuprinde două aspecte: tratamentul „de organ" al manifestărilor ischemice (cardiopatie ischemică, ateroscleroză cerebrală, arteriopatie periferică) şi tratamentul complicaţiilor posibile — profilaxia secundară — cu rol în troficizarea ţesutului vascular: pirimidolcarbamatul (Anginine, Prodectin 1—3 g/zi), vitamina C (0,5—1 g/zi) sau iodul.

— scăderea adezivităţii şi agregabilităţii plachetare: dipiridamol (Persantin 75—150 kg/zi, Aspirina (3×0,25 g/zi), sulfinpirazona (Anturan) etc.

— menţinerea permeabilităţii lumenului prin fibrinolitice (Streptokinază, Urokinază, activatorul tisular al plasminogenului), anticoagulante, vasodilatatoare.

Studii experimentale în curs, utilizează agenţi medicamentoşi cu scopul de a bloca procesul proliferativ la nivelul plăcii aterosclerotice, cu favorizarea regresiei procesului şi refacerea, cel puţin parţială, a lumenului vasului. Astfel de efecte antiproliferative — se pare acţionînd prin blocarea locală a PDGF — sînt heparina şi, îndeosebi, fragmente heparinice care nu au efecte anticoagulante sau preparatele de tip trapidil (Roconal) sau ticlopidine.

Există totodată posibilitatea intervenţiei chirurgicale pentru refacerea circulaţiei în teritoriul afectat de ischemia aterosclerotică: dezobstrucţia cu sonda Fogarty, dilatare transluminală, pulverizarea plăcilor aterosclerotice cu raze laser, *by-pass*-ul coronarian, iliac etc. Toate aceste mijloace terapeutice însă pot influenţa doar suferinţa de organ, fără a interveni în patogeneza procesului aterosclerotic, care, de multe ori, îşi continuă progresiunea cu extinderea teritoriilor vasculare afectate.

Prognosticul aterosclerozei depinde de precocitatea instituirii tratamentului, de eficienţa combaterii factorilor de risc, de eficienţa tratamentului aplicat diverselor verigi patogenice ale bolii, de forma lentă sau mai rapid evolutivă a bolii, de apariţia complicaţiilor şi de starea funcţională a diverselor organe şi sisteme interesate. În stadiul complicaţiilor, capacitatea de muncă este redusă, bolnavul fiind încadrat în diferite grade de invaliditate.

Recuperarea — reabilitarea — cuprinde măsuri de combatere a consecinţelor ischemiei la nivelul organelor şi ţesuturilor, măsuri de kinetoterapie, balneo-fizioterapie, cultură fizică medicală, pe lîngă măsurile de profilaxie şi tratament ale fiecărui caz în parte cu particularităţile sale (metabolice, nutriţionale, condiţii de viaţă, localizarea procesului etc.).

Scanned with OKEN Scanner

BIBLIOGRAFIE SELECTIVĂ

1. BENDITT E. P. — *Monoclonal theory of atherogenesis*, în: Atherosclerosis Reviews (Ed. A. M. Gotto, R. Paoleti), Raven Press, New York, 1978, 3, 77.
2. BIERMAN E. L. — *Atherosclerosis and other forms of arteriosclerosis*, în: Harrison's Principles of Internal Medicine (Ed. R. J. Isselbacher, R. D. Adams, E. Braunwald, R. G. Petersdorf, J. D. Wilson), McGraw-Hill, New York, 1984, 1156.
3. BILHEIMER D. W., GOLDSTEIN J. L., GRUNDY S. M., STARZI T. E. BROWN M. S. — N. Engl. J. Med., 1984, 311, 1658.
4. BLANKENHORN D. H. — *Reversibility of atherosclerosis*, în: Atherosclerosis: mechanisms and approaches to therapy (Ed. N. E. Miller), Raven Press, New York, 1983, 211.
5. BROWN M. S., GOLDSTEIN J. L. — Ann. Rev. Biochem., 1983, 52, 223.
5.a. BROWN M. S., GOLDSTEIN J. L. — Scient. Amer., 1984, 251, 5, 52.
6. BROWN M., GOLDSTEIN J. L. — Nature, 1985, 316, 680.
7. BROWN W. V., GOLDBERG I. J., GINSBERG H. N. — Prog. Cardiovasc. Dis., 1984, 27, 1.
8. CAMPBELL J. C., CAMPBELL G. R., ROSS R. — Physiol. Rev., 1979, 59, 1.
9. CLARKSON T. B., ALEXANDER N. J. — J. Clin. Invest., 1980, 65, 15.
10. CRAWFORD D. W., BLANKENHORN D. H. — Ann. Rev. Med., 1979, 30, 289.
11. CUCUIANU M., MILOSZEWSKI K., PORUȚIU D., LOSOWSKY, M. S. — Thromb. Haemost., 1976, 36, 542.
12. CUCUIANU M. — *Biochimia clinică a hemostazei*, Ed. Dacia, Cluj-Napoca, 1983.
13. CUCUIANU M., RUS H. G., CRISTEA A., NICULESCU F., BEDELEANU D., PORUȚIU D., ROMAN S. — Clin. Chem. Acta, 1985, 147, 273.
14. EHNHOLM C., HUTTUNEN J. K., PIETINEN P., LEINO U., MUTANEN M., KOSTIAINEN E., PIKKARAINEN J., DOUGHERTY R., RACONO J., PUSKA P. — N. Engl. J. Med., 1982, 307, 850.
15. EVENSEN S. A., GALDAL K. S., NILSEN E. — *Atherosclerosis*, 1983, 49, 23.
16. GERRITY R. G. — Amer. J. Pathol., 1981, 103, 181, 191.
17. GOTLIEB A. I. — Can. Med. Assoc. J., 1982, 126, 903.
18. HAJJAR P. D., FALCONE D. J., FABRICANT C. D., FABRICANT J. — J. Biol. Chem., 1985, 266, 6124.
19. HARKER L. A., SCHWARTZ S. M., ROSS R. — *Clinics in Haematology*, 1981, 10, 283.
20. HAUDENSCHILD C. C., GRUNDWALD J. — Exp. Cell. Res., 1985, 157, 364.
21. HÂNCU N. — *Aterogeneza în practica medicală*, Ed. Dacia, Cluj-Napoca, 1985.
22. HENRIKSEN T., MAHONEY E. M., STEINBERG D. — Ann. N.Y. Acad. Sci., 1982, 401, 102.
23. HÜTTNER I., WALKER C., GABBIANI G. — Lab. Invest., 1985, 53, 287.
24. JORIS I., BILLINGHAM M. E., MAJNO G. — Proc., 1984, 43, 710.
25. KARNOWSKY M. J. — Amer. J. Pathol., 1981, 105, 200.
26. MAHLEY R. W. — Circulation, 1985, 72, 943.
27. MAJNO G., JORIS I., ZAND T. — Hum. Pathol., 1985, 16, 3.
28. MANLINOW M. R. — Atherosclerosis, 1983, 48, 105.
29. MARDER S. R., CHENOWETH D. E., GOLDSTEIN I. M., PEREZ H. D. — J. Immunol., 1985, 134, 3325.
29.a. MERTZ D. P., RINNE R., BÜRVENICH — Ther. Woche, 1987, 37, 3316.
30. MINICK C. R. — Ann. N.Y. Acad. Sci., 1976, 275, 210.
31. PITAS R. E., BOYLES J., MAHLEY R. W., BISSELL D. M. — J. Cell. Biol., 1985, 100, 103.
32. REIDY M. A., SCHWARTZ S. M. — Lab. Invest., 1983, 48, 25.
33. ROSS R. — Arteroscleroses, 1981, 1, 293.
34. ROSS R., WIGHT T. N., STRANDNESS E., THIELE B. — Amer. J. Patol., 1984, 114, 79.
35. SALISBURY B. G. J., FALCONE D. J., MINICK C. R. — Amer. J. Pathol., 1985, 120, 6.
36. SCHAEFER E. J., LEVY R. J. — N. Engl. J. Med., 1985, 312, 1300.
37. SCHWARTZ S. M., GAJDUSEK C. M., SELDEN S. T. — Arteriosclerosis, 1981, 1, 107.

Scanned with OKEN Scanner

CAPITOLUL XXX

CARDIOPATIA ISCHEMICĂ

DEFINIȚII. CLASIFICARE

A. MIHAIL

Termenul de *cardiopatie ischemică*, denumire generică desemnează o suferință cardiacă consecință a ischemiei miocardice, ischemie care rezultă dintr-un dezechilibru între aportul de oxigen și nevoile miocardice într-un moment dat (definiția grupului de experți OMS, 1962). Termenul este sinonim cu cel de *boală cardiacă ischemică* și cu cel de boală coronariană. Orice proces patologic care interesează arterele coronare poate sfîrși prin a determina ischemie miocardică. În majoritatea cazurilor, cauza suferinței arterelor coronare este ateroscleroza stenozantă și obliterantă.

Termenii de *boală coronariană aterosclerotică* și *coronaropatie aterosclerotică* sînt similari și desemnează o suferință cardiacă secundară leziunilor coronariene de natură aterosclerotică, proces care este situat la nivelul subintimal și care, prin evoluția sa, diminuează lumenul vasului pînă la completa sa ocluzie, de unde rezultă și ischemia miocardică.

Insuficiența coronariană, termen acceptat și de Școala Medicală de la Colțea, desemnează incapacitatea sistemului arterial coronarian de a face față funcțiilor sale, adică de a asigura, în primul rînd, cantitatea de O_2 solicitat de miocard într-un moment dat. Termenul, considerat a fi mai mult fiziologic decît clinic, se referă, în realitate, atît la determinismul anatomic și fiziologic ce explică simptomatologia clinică variabilă, cît și la entitatea nosologică, cu manifestări clinice extreme, de la asimptomatic la moartea subită, de la angina pectorală clasică la marea dramă — infarctul miocardic.

Conform conceptului recomandat de OMS spre generalizare (1962), cardiopatia ischemică se divide în 2 mari tipuri: a. cardiopatia ischemică dureroasă și b. cardiopatia ischemică nedureroasă.

În cadrul *cardiopatiei ischemice dureroase* au fost izolate următoarele forme: 1. *angina de piept*, cu variatele sale aspecte clinice; 2. *infarctul acut de miocard*; 3. *sindromul intermediar*.

Scanned with OKEN Scanner

În cadrul *cardiopatiei ischemice nedureroase* sînt incluse: 1. *moartea subită;* 2. *tulburările de ritm și de conducere* care nu au o explicație anatomo-clinică, într-un context clinic-nosologic bine definit; 3. *cardiomegalia,* fără o cauză etiopatogenică specifică, consecință a tulburărilor de irigare coronariană.

Sistematizarea propusă de OMS și acceptată de majoritatea cercetătorilor, este și ea criticabilă, motiv pentru care un grup de experți ai *Societății Internaționale de Cardiologie* și ai *Federației de Cardiologie,* au elaborat un studiu privind *„Nomenclatura și criteriile de diagnostic de cardiopatie ischemică".* După acest grup de experți definiția cardiopatiei ischemice este: *„Dezechilibrul între fluxul coronarian și solicitările miocardului, determinat de modificări ale circulației coronariene".*

Cardiopatia ischemică poate fi produsă de cauze organice sau funcționale, cuprinzînd condiții acute sau temporare și condiții cronice. Definiția este formulată pe baza datelor clinice, ECG și enzimatice.

În cadrul cardiopatiei ischemice sînt cuprinse următoarele entități clinice:

1. *Oprirea primară a cordului.* Este un eveniment subit, consecința ischemiei miocardice și a instabilității electrice, din care rezultă tulburări grave de ritm și/sau de conducere. Existența în antecedente a unei cardiopatii ischemice poate fi sau nu afirmată.

2. *Angina pectorală,* include mai multe tipuri clinice:

a) *Angina de efort* se caracterizează prin episoade tranzitorii de durere cardiacă ischemică, precipitate de efort sau alte condiții ce cresc consumul miocardic de O_2. De obicei, durerea este de scurtă durată și dispare repede la repaus sau administrarea de nitroglicerină „per lingual".

În cadrul anginei de efort se izolează următoarele aspecte clinice:

Angina de efort „de novo": angină de efort, a cărei dată de apariție este mai mică de o lună. În această categorie intră și angina de efort care reapare după luni sau ani de absență.

Angina de efort stabilă: angină de efort cunoscută de mai multă vreme, care se manifestă sporadic, cu ocazia unor eforturi sau emoții.

Angina de efort agravată: angină de efort care, de regulă, în aceleași circumstanțe de apariție, se înrăutățește brusc, în sensul că accesele devin mai frecvente, mai intense (severe) și mai prelungite.

b) *Angina spontană:* în acest tip clinic durerea cu caracter anginos apare în afara unor relații evidente care ar determina creșterea consumului de O_2 de către miocard. De obicei, accesul dureros tinde să fie mai prelungit, mai intens și mai puțin net influențat de nitroglicerină.

Angina spontană poate urma unei angine de efort, poate fi asociată cu aceasta sau poate apărea izolată.

Caracterul clinic al anginei spontane este variabil și, uneori, prin caracterul prelungit al durerii poate simula infarctul miocardic, dar ECG și enzimele serice nu arată modificările caracteristice infarctului.

Unele forme de angină spontană prezintă, în timpul accesului modificări ECG caracteristice definitorii, cu supradenivelarea segmentului ST și alterarea undei T; aceste modificări dispar cînd accesul s-a oprit. Această formă de angină spontană a fost descrisă sub numele de *„angină variantă"* (Prinzmetal).

Scanned with OKEN Scanner

Angina „de novo", angina de efort agravată și angina spontană sînt considerate ca „angină instabilă". Comitetul preferă însă să utilizeze termenii specifici menționați în clasificarea propusă.

3. *Infarctul de miocard*

Cele două clasificări — a grupului de experți OMS și cea a Societății internaționale de Cardiologie și a Federației de Cardiologie au multe puncte comune, dar din punct de vedere practic, cea formulată în 1962 (OMS) este mai utilă și mai apropiată de practica clinică.

Scanned with OKEN Scanner

CAPITOLUL XXXI

ANGINA PECTORALĂ

A. MIHAIL

Angina pectorală (angina de piept) este o entitate clinică ce face parte din cardiopatia ischemică dureroasă. Este un sindrom, care se definește, în primul rînd, printr-o durere ischemică miocardică, cel mai deseori specifică, la care se pot asocia modificări ECG, bioumorale sau coronarografice sugestive. Se mai poate defini ca un sidrom clinic determinat de o ischemie miocardică pasageră însoțită de durere.

ETIOLOGIE

1. **Ateroscleroza coronariană** constatată în peste 85% din cazuri reprezintă cauza cea mai comună a anginei de piept. Cînd durerea anginoasă este patentă, ateroscleroza coronară este avansată și cel puțin un trunchi coronarian principal este aproape complet obstruat sau stenozarea de cel puțin 50% interesează unul, două sau trei trunchiuri coronare.

2. **Rolul sifilisului,** altădată important în etiologia anginei pectorale, a diminuat, el fiind responsabil sub 3% din cazuri, după cei mai mulți autori.

3. **Arteritele coronariene.** Angina de piept a fost semnalată în cursul poliarteritei nodoase, arteritei cu celule gigante, a infecțiilor rickettsiene sau chiar a reumatismului articular acut. Incidența acestora nu depășește 5—6%.

4. **Cardiopatiile valvulare,** cum ar fi stenoza aortică strînsă, însuficiența aortică, stenoza pulmonară, stenoza mitrală, au în tabloul lor clinic manifestări anginoase, cu o frecvență de 10—30%, în funcție de tipul și severitatea valvulopatiei. Cauza accesului dureros o constituie scăderea debitului cardiac și creșterea travaliului cardiac, ce au ca urmare scăderea fluxului sanguin coronarian.

5. **Diabetul zaharat,** insulinodependent, noninsulinodependent, cît și cel chimic, ocupă un loc aparte, deoarece se asociază adesea cu ateroscleroza și hipertensiunea arterială (HTA) și se complică frecvent cu insuficiența coronariană (circa 15% din diabetici).

Scanned with OKEN Scanner

6. **Boala tromboembolică,** în circa 0,5—1% din cazuri, determină crize anginoase, fie prin embolii directe coronariene, fie prin tromboembolii pulmonare.

7. **Anemiile severe** pot determina crize anginoase, fie prin diminuarea marcată a aportului de O_2, fie prin tulburările hemodinamice, ce demască o ateroscleroză coronariană latentă.

8. **Bronhopneumopatiile cronice** asociază, nu rareori, în tabloul lor clinic dureri precordiale, adesea cu caracter anginos, ca o consecinţă a hipoxemiei („angină hipercianotică"), sau a hipertrofiei şi dilataţiei ventriculare drepte sau a asocierii cu HTA şi ateroscleroza coronariană.

9. **Endocrinopatiile,** cum ar fi hiper- şi hipotiroidia, hiperinsulinismul, feocromocitomul, pot avea în tabloul lor clinic manifestări anginoase. Un aspect particular îl reprezintă feocromocitomul, care, prin sindromul hipercatecolaminic, determină vasoconstricţie coronariană, favorizează dezvoltarea aterosclerozei, dar şi a sclerozei miocardice, prin micile zone de necroză miocardică pe care le antrenează („miocardiopatia hipercatecolaminică").

10. **Tulburările de ritm şi de conducere** pot determina accese anginoase în afara oricăror leziuni ateromatoase coronariene, dar, de cele mai multe ori, demască o ateroscleroză coronariană. Atît tahiaritmiile extreme, cît şi bradiaritmiile pot determina reducerea debitului cardiac şi scăderea perfuziei coronariene.

11. **Anomaliile anatomice coronariene** pot sta la baza apariţiei acceselor anginoase, fie în cazul anomaliilor de origine a trunchiurilor coronariene (coronara stîngă din artera pulmonară sau arterele coronare cu origine într-un singur sinus Valsalva), fie în caz de traumatisme urmate de fistule arteriovenoase sau de disecţii coronariene.

12. **Factorii de risc** joacă un rol important în apariţia prematură a cardiopatiei ischemice şi a anginei de piept.

Din datele furnizate de numeroase studii epidemiologice reiese clar că *dieta bazată pe grăsimi saturate* şi colesterol, bogată şi în zaharuri rafinate şi cu număr mare de calorii, *hipercolesterolemia, HTA* şi *fumatul* reprezintă cei 4 factori majori de risc ai cardiopatiei ischemice şi, implicit, şi ai anginei de piept. La factorii de risc amintiţi se adaugă: *diabetul zaharat, obezitatea, guta, hiperuricemia, hipotiroidismul, antecedentele eredocolaterale cardiovasculare şi metabolice, unele modificări ECG, sedentarismul, tipul de personalitate, stress-ul, vîrsta* şi *sexul* (vezi capitolul „Ateroscleroza").

PATOGENIE

Accesul anginos apare ori de cîte ori necesităţile de O_2 ale miocardului depăşesc capacitatea reţelei coronariene de a furniza sînge oxigenat sau, în altfel exprimat, apare un dezechilibru între necesităţile de O_2 ale miocardului într-un moment dat şi aportul furnizat de reţeaua coronariană în acel moment.

Durerea din angina de piept este de natură ischemică și este rezultatul acumulării în miocard de metaboliți hipoxici: H^+, K^+, lactați, adenosină, inosină, hipoxantină, kinine etc.

În condiții de hipoxie, miocitele nu pot resintetiza fosfații macroergici, avînd drept consecință un eflux spre spațiile interstițiale de baze purinice: adenozină, inosină, hipoxantină.

Hipoxia miocardică rezultă, în principal, din alterarea anatomică a arterelor coronare epicardice prin ateroscleroză stenozantă și obliterantă, dar și prin intervenția spasmului coronarian.

Rolul spasmului coronarian, întrevăzut și admis mai de mult, a fost, ulterior, renegat și apoi reacceptat, odată cu demonstrarea sa angiografică și farmacologică. Rolul său poate deveni primordial la anginoșii cu coronare indemne sau cu leziuni ateromatoase minime.

Se cunoaște astăzi că stenozele coronariene nu sînt complet fixe — cu diametrul nemodificabil — și că acesta poate varia strîmtorîndu-se printr-o componentă spastică sau lărgindu-se printr-o componetă dilatatoare. Existența acestor componente explică unele variații în apariția accelor anginoase (de exemplu, un același bolnav face într-o zi un acces anginos după un efort fizic mic, pentru ca a doua zi să facă un efort net mai mare fără apariția anginei). S-a mai constatat că segmentul coronarian stenozat posedă o inervație simpatică mai bogată, cu prezența de mai mulți alfareceptori care au o sensibilitate mai mare și că, la acest nivel, au loc contracții fazice. Segmentul coronarian stenozat este, deci, mai iritabil și mai sensibil la stimuli ce produc contracție sau relaxare.

În cursul episoadelor de ischemie, contractilitatea miocardică diminuează segmentar, mai marcată în special în zonele ischemice, cu posibila apariție de asinergie contractilă și chiar akinezie. Dacă ischemia este mai severă, mai întinsă sau mai prelungită, poate să se producă o scădere a performanței VS (debit bătaie și debit cardiac scăzute, fracție de ejecție (FE) scăzută, creșteri ale presiunii și volumului telediastolic).

Pe de altă parte, efectul ischemic asupra miocardului este complex, conducînd la diminuarea depozitelor intramiocitare de fosfați macroergici, la diminuarea eliberării de Ca^{2+} de către sarcolemă și reticulul sarcoplasmatic, la modificarea interacțiunii Ca^{2+}-troponină, rezultînd, astfel, o diminuare a mecanismului declanșator al contracției cardiace. Concomitent, modificările de pH intracelular conduc la o creștere a concentrației H^+, aceștia, din urmă avînd o acțiune competitivă asupra receptorilor de pe moleculele de troponină cu Ca^{2+}, reducînd, și în acest mod, contractilitatea miocardică.

Excitațiile chimice nociceptive sînt recepționate de terminațiile nervoase simpatice și sînt conduse prin nervii cardiaci la ganglionii cervicali simpatici (ganglionul stelat joacă un rol preponderent), de unde, prin ramurile comunicante, ajung în măduva spinării, în primele 4 segmente toracale. Prin fibrele spino-talamice excitațiile nociceptive dureroase se transmit spre talamus și, de aici, la zonele corticale integrative.

MORFOPATOLOGIE

Datele de anatomie patologică au fost actualizate în ultimii ani datorită investigațiilor necesare numeroaselor intervenții de angioplastie coronariană transluminală. Aceste date au confirmat faptul că majorita-

Scanned with OKEN Scanner

tea leziunilor care produc cardiopatie ischemică sînt de natură aterosclerotică, în diverse stadii de dezvoltare, de obicei avansate.

Studiul histologic al aterosclerozei a progresat semnificativ în ultima perioadă, dovedindu-se, pentru leziunile specifice, caracterul patologic și nu de degenerescență fiziologică de vîrstă.

Leziunea de bază a aterosclerozei, placa aterosclerotică, se dezvoltă în intima arterială, fiind alcătuită dintr-o zonă centrală, cuprinzînd celule și resturi celulare și o calotă fibroasă, de protecție, la periferie. Celulele din miezul leziunii sînt celule spumoase, încărcate cu lipide, în special colesterol și provin atît din macrofage, cît și din celule musculare netede migrate în intimă dinspre medie și aflate în fenotip secretor (nu contractil).

Sensul fiziopatologic al existenței acestor celule în intimă este de depozitare și epurare a lipoproteinelor în exces, care pătrund aici din lumenul vascular prin diverse mecanisme (vezi capitolul „Ateroscleroza"). Reacția fibrocelulară de la periferia plăcii de aterom este generată de factori mitogeni, care se dezvoltă în decursul aceluiași proces. Atunci cînd mecanismele de epurare sînt depășite, lipoproteinele se acumulează intracelular în exces și, peste un anumit volum limită, celula se autolizează. Resturile celulare accentuează modificările reactive și, odată cu creșterea în volum a plăcii aterosclerotice, învelișul fibrocelular de protecție se subțiază. Ruperea și ulcerarea plăcii conduce, de obicei, la complicația cea mai de temut a aterosclerozei, tromboza obstructivă intraarterială.

În angina pectorală leziunile aterosclerotice focale sînt situate, de cele mai multe ori, în segmentul subepicardic al arterelor coronariene principale și reducerea lumenului este variabilă, în majoritatea cazurilor fiind între 50 și 85%. Se consideră că o stenoză coronariană este critică atunci cînd depășește 75% din lumen. Mai puțin de 10% din bolnavii cu angină pectorală au o obstrucție coronariană aterosclerotică nesemnificativă (sub 50%) sau absentă, în aceste cazuri mecanismul ischemiei fiind fie prin spasm, fie prin afectare neaterosclerotică a unor coronare mici. O altă proporție nu prea mare de bolnavi anginoși, în special cei cu infarct miocardic în antecedente, au o obstrucție coronariană completă, în care caz fluxul distal este asigurat prin colaterale. Majoritatea leziunilor aterosclerotice sînt excentrice, lăsînd indemnă o porțiune a circumferinței coronariene. Acest aspect, coroborat cu faptul că media nu este, în general, afectată de ateroscleroză, explică persistența unei vasomotricități coronariene nealterate sau chiar exacerbate în cursul diverselor forme de angină pectorală.

În general, bolnavii anginoși au afectarea semnificativă a unei singure coronare în aproape o treime din cazuri, afectarea a două coronare în aceeași proporție și afectarea semnificativă a tuturor celor trei coronare în ceva mai mult de o treime. Stenoza trunchiului principal al coronarei stîngi apare cam la 10% din cazuri.

În funcție de etiologia anginei pectorale, de severitatea afectării coronariene și de bolile asociate, aspectul general al cordului poate fi normal, hipertrofiat (asociere de valvulopatii, hipertensiune etc.) sau dilatat (sechele de infarct, cardiopatie dilatativă de origine ischemică, asociere de valvulopatii sau alte asocieri).

Scanned with OKEN Scanner

Modificările metabolice induse de ischemie au putut fi evidențiate în ultimii ani prin microscopie electronică, tehnici de citochimie și rezonanță magnetică nucleară. Prin microscopie electronică au fost puse în evidență: transformarea edematoasă a mitocondriilor, alterarea crestelor, modificări ale miofibrilelor și ale sistemelor tubulare, scăderea depozitelor de glicogen. Prin cercetări de citochimie s-a demonstrat ieșirea în afara miocitelor a adenozinei, inozinei și hipoxantinei, ca și scăderea intramiocitară a creatinfosfatului. Tehnica cea mai elegantă, care permite decelarea unor modificări metabolice intramiocardice asupra inimii în activitatea normală este rezonanța magnetică nucleară (RMN). Aceasta determină în mod neinvaziv conținutul de ATP și creatinfosfat miocardic și vizualizează imagistic pH-ul tisular. Se diferențiază, astfel, zonele de miocard normal, ischemiat sau necrozat, cu o rezoluție a imaginilor structurilor cardiace mai mici decît 1 mm.

TABLOU CLINIC

Accesul anginos se definește clasic (Heberden, 1763) prin 3 elemente: durere precordială de natură coronariană, constricție toracică și anxietate.

Simptomatologia clinică a anginei de piept este dominată de *durerea precordială*, cu anumite caractere specifice durerii de natură coronariană (vezi și capitolul „Examenul clinic al cardiacului"). Durerea apare în majoritatea cazurilor la efort sau la emoții, iar în unele cazuri și în repaus. Ea mai poate apărea după mese abundente, expunere la rece, mers împotriva vîntului etc. Durerea este descrisă de bolnav ca avînd caracter constrictiv („ghiară sau menghină" care strînge) sau de arsură ori de apăsare.

Sediul durerii este retrosternal sau pe întreaga arie precordială. Durerea poate fi limitată numai la aceste zone sau iradiază în umărul și brațul stîng și pe marginea cubitală a acestuia pînă la degetul mic (excepțional în cel drept) și uneori bibrahial, putînd cuprinde întreg toracele și ambele membre superioare.

Durerea mai poate iradia în regiunile intrascapulară stîngă, interscapulovertebrală, submaxilară, laterocervicală stîngă, în maxilar, bolta palatină sau chiar într-o măsea cariată. Iradierea durerii se poate extinde spre regiunea occipitală sau spre epigastru și chiar în regiunea lombară și scrot. În unele cazuri durerea poate debuta într-una din regiunile menționate în care iradiază și ulterior este resimțită precordial.

Intensitatea durerii este variabilă, de la o simplă jenă sau apăsare precordială, la durere violentă, cu caracter de zdrobire.

Durata accesului este variabilă, de la cîteva secunde la cîteva minute, rar depășind 10—15 minute. Pentru B. Theodorescu un acces anginos care depășește 20 minute este suspect de o iminență de infarct, sau chiar de un infarct miocardic.

Durerea, cel puțin în stadiile incipiente ale bolii, dispare la încetarea efortului, sau în cîteva minute după administrare de nitroglicerină. Dispariția durerii după nitroglicerină sau alți nitrați este destul de caracteristică.

Scanned with OKEN Scanner

B. Theodorescu a atras atenţia asupra faptului că *senzaţia de constricţie toracică* nu trebuie confundată cu durerea precordială; aceasta este o senzaţie penibilă, care se asociază durerii precordiale şi amplifică anxietatea bolnavului. Se acceptă ipoteza că această constricţie toracică este consecinţa contractării muşchilor intercostali.

Anxietatea constituie cel de al treilea element caracteristic al accesului anginos. În unele cazuri poate fi absent, iar în altele se manifestă ca o stare de neliniște sau ca o senzaţie de moarte iminentă.

O serie de *manifestări*, zise *de însoţire*, pot fi asociate accesului anginos: dispnee, transpiraţii, greaţă, eructaţii, foarte rar vărsături sau o emisiune abundentă de urină.

Intensitatea şi coloratura subiectivă (constricţia toracică, senzaţia de moarte iminentă) imobilizează de cele mai multe ori bolnavul pînă la dispariţia accesului anginos.

Modul de exprimare clinică a accesului anginos poate fi tipic sau se poate prezenta cu o serie de particularităţi, unele simptome fiind absente, altele mai şterse sau altele avînd o intensitate particulară.

Examenul fizic furnizează informaţii variate după cum bolnavul este examinat în timpul unui acces anginos sau în intervalul între crize. De asemenea, examenul clinic poate fi variabil, după cum accesul survine la un pacient aparent sănătos sau la o persoană care are o suferinţă cardiovasculară (cardiopatie hipertensivă sau valvulară, cardiomiopatie sau cardiopatie ischemică, infarct miocardic în antecedente). Astfel, examenul fizic poate fi normal sau să se evidenţieze semnale definitorii ale unei astfel de cardiopatii.

În timpul accesului anginos se pot remarca următoarele elemente utile diagnosticului:

— uşoară creştere tensională (între atacuri TA fiind în limitele normalului);

— modificări ale frecvenţei şi ritmului cardiac (tahicardie sinusală, extrasistole etc.);

— apariţia unui suflu sistolic apexian, expresie de cele mai multe ori a unei disfuncţii de pilier;

— apariţia unui ritm de galop, ca expresie a ischemiei miocardice şi a unor tulburări tranzitorii de contractilitate miocardică.

Este de importanţă practică de a se examina cu grijă vasele periferice, de a consemna suplețea sau, dimpotrivă, existenţa de artere humerale sinuoase, ferme, adesea îndurate sau de a semnala absenţa de puls întîlnită uneori la membrele inferioare (pedioase, tibiale posterioare, poplitee, femurală).

INVESTIGAŢII PARACLINICE

1. EXPLORAREA BIOUMORALĂ

Explorarea biumorală urmăreşte aprecierea unor tulburări metabolice (hiperlipoproteinemie, scăderea toleranţei la glucide etc.), aprecierea stării funcţionale hepatice şi renale, precum şi studiul enzimelor serice, mai mult sau mai puţin specifice ţesutului miocardic.

Scanned with OKEN Scanner

Investigațiile bioumorale mai frecvent folosite în evaluarea unui bolnav anginos sînt:

— Lipidele totale, colesterolul seric și trigliceridele ca indicator global al tulburărilor metabolice lipidice. În cazul anginei de piept la persoane relativ tinere sau în prezența unei hiperlipoproteinemii, este necesară efectuarea unei lipidograme sau o dozare a HDL-colesterolului și a LDL-colesterolului și investigarea raportului HDL-colesterol/LDL-colesterol.

Existența unei hipercolesterolemii marcate, cu valori normale sau moderat crescute ale trigliceridelor, asociind xantoame, în special la nivelul extensorilor degetelor, ridică suspiciunea de hipercolesterolemie familială și impune cercetarea dislipemiei și la ceilalți membri ai familiei.

— Determinarea glicemiei și, la persoanele cu valori ușor crescute peste limita superioară a normalului, efectuarea hiperglicemiei provocate.

— Determinarea acidului uric, dat fiind relația gută—hiperuricemie—cardiopatie ischemică.

— Efectuarea de teste funcționale hepatice (probe de disproteinemie, transaminaze, electroforeza proteinelor plasmatice etc.).

— Efectuarea de teste funcționale renale, în special ureea și creatinina sanguină.

— Dozarea enzimelor specifice țesutului miocardic (CK, CK-MB, LDH, TGO), mai ales în angina instabilă, cînd se impune un diagnostic diferențial cu infarctul de miocard.

2. ELECTROCARDIOGRAMA

Electrocardiograma constituie metoda curentă de investigare a bolnavului anginos. Ea va fi efectuată atît în intervalul dintre crizele anginoase, cît și în timpul crizelor de angină. Adeseori, sînt necesare teste de provocare a apariției anginei sau a modificărilor ECG de origine ischemică (proba de efort, proba la ergonovină etc.) sau este necesară o înregistrare continuă a ECG pe o perioadă mai lungă de timp (metoda Holter).

Electrocardiograma de repaus, între crizele anginoase, poate fi normală pînă la aproape jumătate din bolnavii cu angină pectorală; la 30—70% din cazuri se regăsesc însă modificări mai mult sau mai puțin sugestive. Dintre acestea mai semnificative sînt:

— modificări ale undei T — de tip ischemie subepericardică — negativă, amplă, simetrică; evidențierea acestui aspect se poate face în orice derivație, dar este mai sugestivă în precordiale;

— modificări ale segmentului ST de tip leziune subendocardică, cu subdenivelare de minim 1 mm cu durate de minimum 0,08 secunde și aspect orizontal sau descendent; aspectul este mai frecvent în derivațiile stîngi (precordiale și periferice). De remarcat că supradenivelarea ST de origine ischemică constituie un semn ECG care traduce o ischemie miocardică severă, de obicei instabilă și care nu apare de obicei în afara crizelor anginoase;

— la persoane anginoase se întîlnesc adeseori alte aspecte ECG care nu sînt specifice, dar sînt frecvent asociate patologiei coronariene:

Scanned with OKEN Scanner

bloc de ramură stîngă sau dreaptă complet sau incomplet, interval QT prelungit, prezența semnelor de hipertrofie ventriculară stîngă la hipertensivi etc.

Electrocardiograma efectuată în criză poate evidenția apariția modificărilor ST-T menționate, în condițiile unei ECG de repaus normale sau poate arăta remanierea unor aspecte patologice prezente și între crize: prezența, concomitent cu durerea anginoasă, a unei supradenivelări ST tranzitorii, însoțită, eventual, de creșterea amplitudinii undei R semnifică o angina vasospastică. În timpul unei crize anginoase pot apărea și alte modificări ECG tranzitorii, ca tulburări de ritm și de conducere; dispariția lor odată cu durerea sugerează originea lor ischemică.

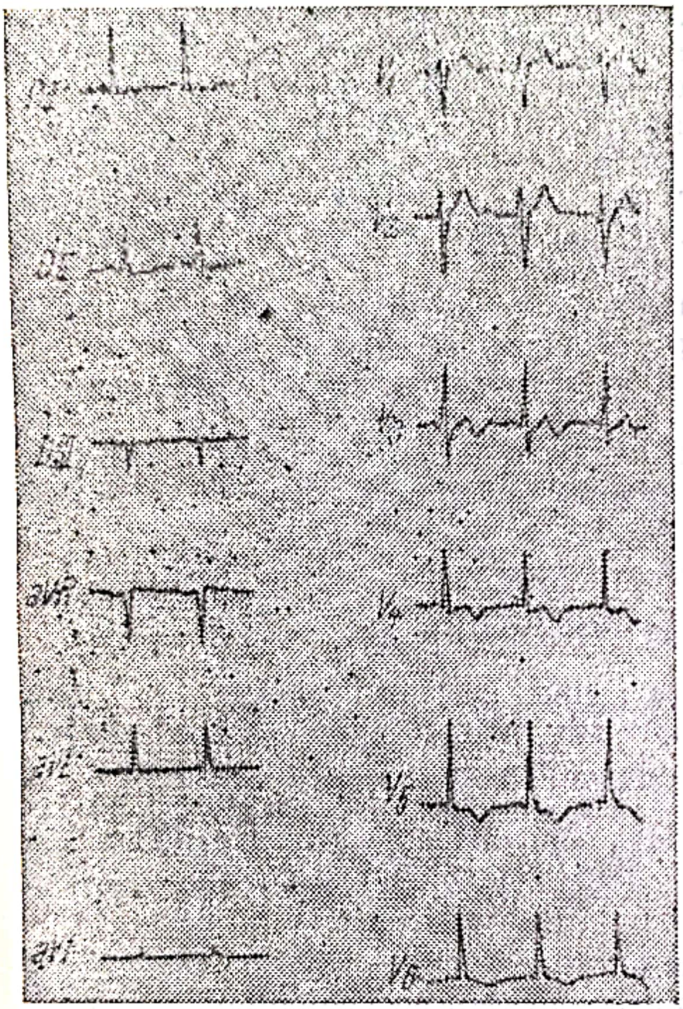


Fig. 1. — Angină pectorală stabilă. Electrocardiogramă de repaus. Semne de ischemie: T negativ în D_1, aVL și V_3—V_6. Semne de leziune: ST subdenivelat în D_1, aVL și V_4—V_6.

În cazurile cu manifestări clinice atipice sau cu manifestări clinice clasice, dar cu ECG de aspect normal este recomandat a se efectua o **probă de provocare a ischemiei miocardice.** Dintre acestea cea mai utilizată este proba de efort ECG. Aceasta poate furniza atît informații diagnostice, cît și prognostice.

O ECG de efort se consideră pozitivă, indicatoare de ischemie miocardică atunci cînd apare subdenivelare ST de tip patologic (ascendentă de minimum 0,2 mm sau orizontală și descendentă de minimum 0,1 mm adîncime, în toate cazurile subdenivelarea avînd o durată de minimum 0,08 secunde). Tot semnificație patologică are și apariția unor tulburări

Scanned with OKEN Scanner

de ritm sau de conducere în timpul efortului, cu sau fără durere anginoasă concomitentă. Dacă în timpul efortului apare o scădere a tensiunii arteriale cu minimum 10 mmHg (normal existînd o creştere a TA cu 20—30 mmHg) se consideră că persoana respectivă are o afectare coronariană severă (de obicei, bi- sau tricoronariană). În prezent există o bună codificare privind criteriile şi modul de realizare şi interpretare a ECG de efort, codificare care trebuie respectată de toate laboratoarele de explorări cardiovasculare (vezi „Testul de efort în evaluarea cardiovasculară").

Valoarea diagnostică a ECG de efort este considerată în prezent foartă bună, cu sensibilitate de 88±12% şi specificitate de 84±7,7% (sinteză a 24 de studii din literatură interesînd 4 789 pacienţi). Aceasta implică faptul că, din 100 de bolnavi cu leziuni coronariene semnificative decelabile angiografic, doar 10—15 au proba de efort ECG normală. Invers, din 100 de persoane cu coronarografie de contrast normală, un număr de 15 au totuşi proba de efort ECG patologică, dar nu este exclus ca, dintre aceştia, o parte să aibă afectare de vase coronariene intramurale, greu decelabilă coronarografic. Valoarea diagnostică şi prognostică a ECG de efort creşte dacă se efectuează concomitent o angiografie radioizotopică cu tehneţiu 99 m pirofostat sau o scintigrafie de perfuzie miocardică cu taliu 201.

Dintre alte probe de provocare a ischemiei miocardice, mai folosite sînt *proba cu ergonovină* (vezi „Angina vasospastică") şi *proba de provocare la frig,* ambele decelînd o ischemie miocardică prin mecanism predominant vasomotor.

Afirmarea unei insuficienţe coronariene numai pe baza unui traseu electric nu este de dorit, şi interpretarea înregistrării ECG trebuie făcută numai în contextul clinic. Modificări ST-T pot apărea în afara oricărei suferinţe coronariene şi la persoane normale, în condiţii de anxietate, hiperventilaţie, tulburări electrolitice. De asemenea, trebuie ţinut seama de diagnosticele diferenţiale numeroase ale modificărilor ST-T care nu sînt de origine coronariană (vezi cap. „Elemente de electrocardiografie").

În ultimii ani, pentru evidenţierea unor modificări ECG de natură ischemică este utilizată înregistrarea continuă de tip Holter. Tehnologia Holter modernă permite obţinerea de trasee ECG cu o mare stabilitate a liniei izoelectrice şi, în unele cazuri, se obţin trasee pe trei canale concomitente. În acest context se pot decela modificări ST-T patologice concomitent cu durerea anginoasă sau chiar în afara acesteia, sugerînd existenţa unei ischemii silenţioase. Înregistrările Holter mai vechi nu puteau, de obicei, evidenţia aceste modificări ST, datorită instabilităţii liniei izoelectrice. În schimb, orice tip de traseu Holter poate decela apariţia de tulburări de ritm sau de conducere tranzitorii în timpul unui episod dureros precordial atipic, ceea ce sugerează totuşi prezenţa unei ischemii miocardice.

3. EXPLORAREA ECOGRAFICĂ

Explorarea ecografică poate sugera existenţa unor modificări de natură ischemică în mod indirect, prin evidenţierea unor tulburări de cinetică ventriculară segmentare. Hipokinezia segmentară sau akinezia

Scanned with OKEN Scanner

localizată ale unor zone ventriculare stîngi (sau drepte) sînt, de obicei, de natură ischemică, dar ele sînt rareori decelabile prin ecografia mod M, fiind în special recomandată în acest scop ecografia bidimensională, cu explorare completă a tuturor secțiunilor. Variabilitatea în timp a acestor modificări segmentare este deosebit de sugestiva pentru natura lor ischemică.

Tot ecografic se pot decela sechele ale unui infarct miocardic, ca subțierea cu akinezie a unuia din pereți sau prezența unui anevrism ventricular. Ecografia evidențiază, de asemenea, cu precizie, existența unei hipertrofii ventriculare care, atunci cînd este excesivă, sugerează prezența unui mecanism de ischemie prin disproporție a circulației coronariene raportată la masa de miocard irigată.

Explorarea ecografică a funcției de pompă a ventriculului stîng, ca și prezența dilatărilor cavitare sînt utile din punct de vedere terapeutic și prognostic. Este de remarcat faptul că explorarea FE ventriculare în mod M este supusă unui grad de eroare în cardiopatia ischemică, datorită caracterului segmentar al tulburărilor de cinetică.

Evidențierea directă în ecocardiografia mod 2D a lumenului trunchiului principal al coronarei stîngi și eventuala lui stenozare este posibilă numai în unele cazuri cu fereastră ultrasonică de bună calitate. În ultimii ani ecografia Doppler cu senzorul aplicat direct pe epicard sau explorarea ecografică a lumenului coronar prin microtraductor intraabdominal, a fost aplicată în timpul operațiilor pe cord deschis, în vederea controlului actului operator. Explorarea ecografică rămîne în prezent limitată în cardiopatia ischemică, ea nereușind să evalueze în mod direct fluxul coronarian în afara actului operator.

4. EXPLORAREA RADIOLOGICĂ

Teleradiografia poate evidenția la bolnavii anginoși o cardiomegalie globală sau numai o mărire a ventriculului stîng, eventualități care pot fi consecința unei cardiopatii ischemice cronice. De asemenea, se poate evidenția dilatația și eloganția aortei, calcificări ale acesteia și uneori calcificări ale coronarelor.

Angiografia coronariană (A.c.) și în special cineangiografia coronariană selectivă după metoda Sones, reprezintă „standardul de aur" în explorarea cardiopatiei ischemice; ea permite studiul morfologic al arborelui coronar și corelarea datelor clinice cu cele morfologice (vezi și cap. „Coronarografia").

În prezent unii autori consideră A.c. ca o metodă de rutină în explorarea unui subiect cu angină pectorală, sau cel puțin a acelora care nu răspund la terapia medicală și mai ales cînd se are în vedere instituirea unei terapii de revascularizație fie prin by-pass aortocoronarian, fie prin angioplastie coronariană. Fiind vorba de o tehnică invazivă, care are în anumite situații și unele riscuri, se impune o selecție a bolnavilor coronarieni.

Scanned with OKEN Scanner

Indicațiile principale ale A.c. sînt:

— angorul invalidant (angina crescendo, angorul care și-a modificat „patternul" sau angina instabilă);

— subiecții cu manifestări clinice tipice anginoase, dar cu ECG normală atît în repaus cît și la efort, cu cord de aspect normal radiologic și cu tablou bioumoral cvasinormal;

— subiecți asimptomatice, dar cu manifestări ECG foarte sugestive, la care se asociază sau nu modificările bioumorale;

— angorul de tip Prinzmetal, care nu de puține cazuri se poate manifesta și ca o „iminență de IM";

— formele atipice de angor, sau cele tipice, dar care survin la persoane tinere, sub 40 de ani și cînd se suspectează existența unor anomalii anatomice ale coronarelor;

— existența unei cardiomegalii, pentru care nu există o încadrare etiologică și cînd se suspectează o cardiomiopatie ischemică.

Coronarografia este contraindicată: la subiecții care au alergie la iod și produsele iodate; la cei cu manifestări hemoragipare sau cu insuficiență hepatică sau renală manifestă; la persoanele cu cardiomegalie stîngă apreciabilă; în obezitate extremă.

Stenozele apreciate coronarografic sub 50% din lumen se consideră puțin marcate și cu potențial ischemic foarte redus, cele $\geqslant$75% sînt stenoze critice, iar cele cu reducerea lumenului $\geqslant$ 90% sînt stenoze obstructive.

La pacienții cu cardiopatie ischemică manifestă, studiile coronarografice au evidențiat în aproximativ 28% din cazuri stenozarea a 1 vas, la 30% stenozarea a 2 vase coronariene și în 42% din cazuri stenozarea a 3 vase coronariene.

În circa 10—15% din cazuri se găsește o stenozare importantă (50—75%) a trunchiului principal a arterei coronare stîngi.

Prin A.c. se mai evidențiază existența circulației colaterale și a spasmului coronarian, fie spontan, fie provocat prin maleat de ergonovină, ca și suprimarea acestuia prin injectarea directă intracoronarian de nitroglicerină.

Existența unei circulații colaterale se remarcă în special la anginoșii la care stenoza este de aprox. 75% din lumenul vasului.

Unii autori, printre care Detre și colab., Hutchins și colab., White și colab., s-au întrebat dacă există o bună corelație între datele coronarografice și cele anatomice, sau dacă se poate stabili o apreciere exactă între gradul de stenozare, apreciat coronarografic și semnificația sa fiziologică, adică gradul de alterare al fluxului coronarian. Rezultatele studiilor au arătat că există un grad de subiectivism în aprecierea severității stenozei și a consecințelor sale hemodinamice.

Recent s-a elaborat o tehnică mai precisă pentru aprecierea gradului de stenozare și mai ales a evaluării fluxului coronarian de rezervă, în zona stenozei coronariene critice: metoda videodensitometrică și de analiză computerizată a A.c. prin substracție digitalică (Vogal și colab., Ikeda și colab.).

Injectarea substanței de contrast în cavitățile cardiace permite efectuarea ventriculografiei, apreciindu-se astfel mărimea și forma VS, ca și motilitatea pereților săi; se apreciază astfel contractilitatea miocardu-

Scanned with OKEN Scanner

lui VS sub aspectul amplitudinii şi simetriei sale. Ca expresie a ischemiei miocardice se pot remarca o mărire de volum a VS, mişcări hipokinetice, akinetice sau diskinetice segmentare.

Studiile care au urmărit stabilirea unei corelaţii între datele clinice, hemodinamice şi cele cineangiografice coronariene au arătat că, cu cît numărul de vase şi gradul de stenozare este mai mare (>75%), cu atît manifestările ischemiei miocardice se însoţesc de o creştere a presiunii telediastolice VS, de scădere a DC şi de anomalii de motilitate a pereţilor VS.

5. EXPLORAREA CU RADIONUCLIZI

Explorarea cu radionuclizi (vezi şi cap. „Explorarea radioizotopică a sistemului cardiovascular"). Tehnicile cu radiotrasori sînt folosite astăzi pe larg în explorarea cardiopatiei ischemice deoarece, pe de o parte, se poate evalua direct, scintigrafic, perfuzia miocardică, iar pe de altă parte, prin angiografiile radioizotopice, se poate realiza o explorare precisă a funcţiei ventriculare globale şi segmentare.

Scintigrafia miocardică de perfuzie, cea mai răspîndită în prezent, este cea care utilizează ca radiotrasor taliul 201. Acesta este extras de miocard aproape în totalitate la prima trecere prin circulaţia coronariană, deci distribuţia lui iniţială este proporţională cu perfuzia miocardică. Pentru a se realiza un contrast mai net între miocardul normal irigat şi cel ischemic se practică, de obicei, o hiperemiere miocardică generală, care precede injectarea radiotrasorului. Aceasta se obţine fie prin efectuarea unei probe de efort (în care caz se asociază şi o explorare prin ECG de efort), fie prin injectarea de dipiridamol i.v. (0,5—0,6 mg/kg corp) care, fiind un vasodilatator de coronarele mici, realizează o hiperemiere a miocardului normal irigat, cu eventual sindrom de furt din zona miocardului ischemic unde, din pricina stenozei pe coronara subepicardică, ce nu este influenţată de dipiridamol, nu se produce nici o creştere de flux miocardic. Pe scintigrama iniţială cu taliu, obţinută în primele minute de la injectarea trasorului, zonele ischemice sau cu necroză sînt hipocaptante sau fără captare („pete reci"). Datorită rezoluţiei mai slabe a imaginilor scintigrafice, adeseori, în această fază, nu pot fi diferenţiate zonele ischemice de cele cu necroză, ambele apărînd ca „pete reci".

În următoarele cîteva ore, taliul este în mod normal „spălat" (redistribuit) în miocard, de asemnea, proporţional cu mărirea fluxului coronarian. Astfel, din zonele normale taliul este „spălat" mai rapid decît din cele hipoirigate, încît taliul restant în miocard se egalizează între zonele normale şi cele ischemice. În schimb, zonele cu necroză sau cicatrice rămîn, în continuare, fără radiotrasor, deci „pete reci". În acest fel, pe scintigramele „de redistribuţie" efectuate la 3—4 ore de la injectare (uneori şi mai tîrziu — la 24 ore) se decelează numai zonele cu infarct acut sau sechelar, realizîndu-se diagnosticul diferenţial faţă de miocardul ischemic, dar viabil.

Pentru o imagine topografică de bună calitate scintigrama planară cu taliu se efectuează în triplă proiecţie (anterioară, oblică şi laterală stîngă) şi se poate efectua şi tomografie de emisie, imaginile tomografice

Scanned with OKEN Scanner

fiind superioare ca rezoluție. În timpul scintigrafiei cu taliu se obțin și alte informații utile, ca grosimea pereților ventriculari, mărimea cavităților sau gradul acumulării taliului în plămîni, care este proporțională cu staza pulmonară.

Angiografia radioizotopică computerizată este o metodă deosebit de precisă în determinarea performanței ventriculare. Se folosește ca radiotrasor tehnețiul 99m. Există două variante tehnice. În tehnica „la prima trecere", imaginea angiografică este obținută în timpul primei treceri a radiotrasorului prin cavitățile drepte și apoi stîngi, cînd intensitatea semnalului este maximă și nu există practic radioactivitate de fond. În tehnica „la echilibru", radiotrasorul se găsește distribuit uniform în întregul pat vascular. Imaginea angiografică are o intensitate prea slabă pentru a putea fi prelucrată și, de aceea, se înregistrează și stochează în memoria calculatorului cîteva sute de cicluri cardiace. Cu ajutorul semnalului ECG înregistrat concomitent se selectează ciclurile egale (eliminarea aritmiilor) și se compune, din memoria computerului, un ciclu cardiac unic, de sumație, care reprezintă media statistică a ciclurilor de bază. Există două avantaje principale ale tehnicii la echilibru: angiografia se poate realiza înainte și după o probă de efort sau o intervenție farmacodinamică, iar rezultatul nu este falsificat de eventuala prezență a aritmiilor.

Principalele informații obținute prin angiografie radioizotopică și utile în studiul cardiopatiei ischemice sînt:

— calcularea performanței ventriculare stîngi și drepte exprimată prin diverși parametri, dintre care FE a ventriculului stîng are o fidelitate de 95—100% față de angiografia de contrast;

— calcularea volumelor ventriculare stîngi diastolic și sistolic;

— calcularea debitului cardiac;

— determinarea cu precizie a cineticii segmentare (dublă sau triplă protecție) și a sinergiei contracției, prin care se evidențiază indirect prezența și întinderea bolii coronariene ischemice.

Angiografia radioizotopică este folosită în prezent ca cel mai important test screening neinvaziv pentru selectarea bolnavilor coronarieni în vederea explorării prin cateterism pentru definitivarea oportunității și riscului unei intervenții chirurgicale de reperfuzie sau a unei angioplastii coronariene.

DIAGNOSTICUL DIFERENȚIAL

Atunci cînd tabloul clinic al anginei pectorale este cel clasic, diagnosticul diferențial nu ridică probleme deosebite.

În unele forme atipice, în ceea ce privește caracterul durerii precordiale, pot interveni situații care impun un diagnostic diferențial cu o serie de afecțiuni, care, în tabloul lor clinic, au și durere toracică cu localizare în hemitoracele stîng și anterior, în regiunea precordială. Paleta acestor afecțiuni este foarte largă: de la manifestări nevrotice și psihonevrotice, la traumatisme toracice sau medulare; de la suferințe reumatismale (vertebropatii cervico-dorsale, artrita — artroza umărului

Scanned with OKEN Scanner

stîng, neuromialgii toracice etc.) la metastaze osoase sau mediastinopulmonare; de la suferințe digestive (hernie hiatală, dischinezie esofagiană cu/sau fără reflux gastroesofagian, boală ulceroasă cu localizare mai ales gastrică, dar și duodenală, colecistopatii, pancreatită) la suferințe pleuropulmonare (pneumotorax, pleurite, pleurezii, cancer pulmonar). Una din problemele delicate este aceea a asocierii acestor suferințe cardiopatiei ischemice și mai ales aceea a intricării. Terapia corectă a afecțiunilor extracardiace, mai ales digestive, contribuie la elucidarea ponderii care revine durerii coronariene în cadrul intricării.

Principalele boli extracardiace care produc durere ce poate fi confundată cu angina pectorală sînt trecute în tabelul I.

Diagnosticele diferențiale cele mai dificile se fac însă cu pericardita acută și cu unele boli cardiovasculare însoțite de dureri coronariene, angina avînd, deci, caracter relativ secundar.

Pericardita acută, mai ales pericardita serofibrinoasă sau cea lichidiană în faza inițială, poate prezenta ca semn capital în simptomatologia sa durerea precordială, care în unele forme poate mima angina pectorală. Diagnosticul este uneori dificil, dar contextul febril în care apare simptomatologia și caracterele durerii sînt evocatoare. Durerea este precordială și constrictivă, este intensificată de respirația amplă, de decubitul lateral stîng și este ameliorată de poziția șezînd și cu trunchiul flectat anterior; adesea iradiază în regiunea cervicală stîngă, dar și în regiunea toracală anterioară stîngă, ca și în umărul stîng. Prezența frecăturii pericardice poate pune problema etiologiei pericarditei, de exemplu, pericardita din cursul infarctului acut de miocard. Diagnosticul se precizează nu numai pe bazele clinice amintite, dar și pe caracterul anomaliilor ECG și pe datele furnizate de enzimele serice, precum și pe datele ecografice.

În unele *hipertrofii ventriculare excesive*, ca în stenoza aortică sau cardiomiopatia hipertrofică, în special obstructivă, apar dureri coronariene cu caracter de angină la frig sau de repaus. Este important a se recunoaște mecanismul, de obicei neaterosclerotic, al ischemiei miocardice, hipertrofia ventriculară fiind sugerată de ECG, iar boala de bază fiind recunoscută clinic și ecografic.

În *prolapsul de valvă mitrală idiopatic* pot apărea dureri precordiale compatibile cu durerile coronariene, a căror origine este discutată. Existența unor modificări ECG de fază terminală în derivațiile inferioare sugerează originea lor miocardic-ischemică.

În *hipertensiunea pulmonară primitivă* și, uneori, în *stenoza mitrală severă*, dilatarea bruscă a arterei pulmonare datorată creșterii presiunii în mica circulație (de exemplu, în urma unui efort) pot mima o durere anginoasă. Și în aceste cazuri diagnosticul bolii de bază se face clinic, electric, radiologic și ecocardiografic.

FORME CLINICE

În prezent majoritatea autorilor clasifică, după criterii clinice, ECG, coronarografice etc., angina pectorală în 2 mari forme clinice: A. **angina stabilă** și B. **angina instabilă**. În cadrul acesteia unii autori izolează: angina de piept accelerată (agravată) și angina de piept de repaus.

Scanned with OKEN Scanner

Tabelul I

Principalele afecţiuni non cardiace care pot intra în diagnosticul diferenţial al anginei pectorale

Afecţiunea	Elemente definitorii
Afecţiuni reumatismale	
Spondiloza cervicodorsală	Durere în coloana vertebrală cervicodorsală, a trapezului, declanşată sau accentuată de mişcări ale regiunii
Artrita scapuloumerală stîngă	Semne de inflamaţie articulară±stare septică
Tendinita calcificantă a muşchilor supra- şi infraspinos	Dureri regionale la mişcări+examen radiografic
Tendinita bicipitală stîngă	Durere în şanţul bicipital, agravată de abducţia şi rotaţia braţului
Artroza scapuloumerală stîngă	Durere±limitarea mişcărilor în articulaţia umărului
Sindromul Tietze	Durere±tumefiere în articulaţiile sternocondrale II—III—IV
Afecţiuni pleuropulmonare	
Pleurita diafragmatică sau apicală	Examen clinic corect±Examen radiologic
Pleurodinie epidemică (Bornholm)	
Pneumonie stîngă	Examen clinic±Examen radiologic
Pneumotorax stîng	Idem
Afecţiuni digestive	
Cardiospasm	Eventual disfagie, pirozis±Examen radiologic
Refluxul gastroesofagian şi esofagita de reflux	
Ulcer esofagian	
Hernie hiatală	
Ulcer gastric sau duodenal	Istoric, examen clinic, Examen radiologic±examen ecografic
Litiază biliară	
Colecistită cronică	
Pancreatită acută	
Altele	
Stări anxioase cu cenestopatii variate	Istoric, examen clinic, explorări ţintite
Nevroză cu manifestări predominant cardiace	
Sindroame fobice	
Psihonevroze	
Zona Zoster	
Metastaze vertebrale, costale	
Mastodinii de diferite cauze	
Inflamaţii, abcese sau neoplasme mediastinale	

Scanned with OKEN Scanner

Hurst și Lague deosebesc, de asemenea, *angina pectorală stabilă* și *sindroamele de preinfarct* în care înglobează: primul acces de angor; angina de piept progresivă; angina de decubit; sindromul intermediar.

Școala de la Colțea izolează următoarele forme de angină de piept:

— **Angina stabilă,** este forma de angină în care accesele anginoase, de regulă tipice, sînt declanșate de efort sau emoții, apar la intervale de timp variabile (săptămîni sau luni) și răspund prompt la repaus sau la nitrați.

Această formă presupune, de obicei, existența unor leziuni ateromatoase coronariene lent evolutive sau stabilizate și, eventual, existența unei circulații colaterale care asigură o irigare coronariană acceptabilă, cel puțin în condițiile unui efort cotidian obișnuit sau în repaus.

Unii bolnavi au accesul anginos numai în momentul părăsirii locuinței sau după cîțiva zeci de metri de mers, pentru ca apoi să nu mai prezinte nici un acces, deși parcurg o distanță importantă pînă la locul de muncă și desfășoară o activitate fizică destul de intensă. Această eventualitate clinică a fost descrisă ca o *„second-wind-angine"* și se explică prin neadaptarea promptă a patului vascular coronarian la necesitățile metabolice din acel moment.

— **Angina de piept însoțită de dispnee.** Un prim aspect se referă la angina de piept asociată cu o insuficiență cardiacă congestivă. În această eventualitate accesele anginoase pot diminua ca frecvență în perioada insuficienței cardiace, deoarece bolnavul păstrează un repaus cît mai prelungit și evită eforturile fizice.

Unele accese anginoase survin la efort, deoarece prin creșterea muncii inimii, cresc nevoile de O_2 și, concomitent, se accentuează ischemia miocardică, favorizînd apariția accesului.

În alte eventualități, accesul anginos apare în cursul nopții, de multe ori bolnavul asociindu-l cu unele vise; explicația constă în apariția ischemiei miocardice tranzitorii și a fenomenelor de insuficiență ventriculară stîngă.

— **Angina de piept de primo decubitus** descrisă de Vaquez, se manifestă ca o durere anginoasă care apare imediat la culcare seara. Este implicată o insuficiență ventriculară stîngă ce asociază angina pectorală.

Un aspect particular este cel descris de Gallavardin sub denumirea de **angor paradispneic** în care dispneea de intensitate variabilă se însoțește de durere anginoasă. Tot în acest tip de angor intră ceea ce acest autor a descris ca „respiration bouchée" — oprire bruscă a respirației, bolnavul avînd senzația că glota sa este obstruată „de un corp străin", „de un căpăcel", asociată însă cu durerea precordială.

— **Angina de piept care coexistă cu un sindrom de ischemie periferică** interesînd membrele inferioare. Elementul comun al celor 2 entități clinice este ateroscleroza sistemică stenozantă și obliterantă cu localizare coronariană și ileofemurală. Particularitatea clinică constă în așa-numita apariție în balanță a simptomelor celor 2 afecțiuni. Dacă sînt mai avansate leziunile coronariene, bolnavul sistează efortul mai devreme pentru a evita criza anginoasă și, astfel, nu mai apare claudicația intermitentă. Invers, dacă manifestările de claudicație intermitentă

Scanned with OKEN Scanner

survin după un număr redus de paşi, atunci nu se mai creează circumstanţele de apariţie a accesului anginos, deoarece pacientul stopează efortul mult mai devreme, pentru a evita claudicaţia.

— **Angorul intricat,** descris de Froment, se referă la manifestări anginoase, cu unele anomalii simptomatice şi chiar evolutive, determinate de o spină iritativă extracoronariană. Astfel, durerea poate fi declanşată nu numai în circumstanţele bine cunoscute (efort, emoţie), dar şi de altele cum ar fi: o masă mai abudentă, meteorism abdominal marcat, alimente colecistochinetice; iradierea sa poate fi mai extinsă; durerile pot fi mai prelungite şi mai puţin net influenţate de nitroglicerină. S-au descris intricări vertebrocoronariene, neurocoronariene, coronarodigestive, pneumocoronariene.

Diagnosticul de angor intricat nu este totdeauna uşor, mai ales că nu este vorba de două suferinţe asociate, ci de o „intricare" de o „interdependenţă", care face ca accesele anginoase să aibă un tablou clinic complex. Analiza riguroasă a manifestărilor clinice dublată de o explorare de laborator competentă, permit afirmarea existenţei suferinţei coronariene, identificarea suferinţei extracoronariene cu care se intrică şi măsuri terapeutice adecvate.

— **Angorul însoţit de stări sincopale.** Angina de piept în unele cazuri se însoţeşte de sincopă. Apariţia sincopei nu se poate explica decît prin existenţa unor tulburări de ritm sau de conducere ce însoţesc criza anginoasă (scurte accese de tahicardie superventriculară sau ventriculară sau grade variate de bloc).

— **Angina Prinzmetal** sau **„angina variantă"** a fost descrisă de Prinzmetal şi colab. (1959) ca o angină de piept de repaus, de obicei nocturnă sau dimineaţa de timpuriu (angina cu orar fix). ECG prezintă modificări caracteristice, numai în timpul accesului dureros, constînd din supradenivelarea segmentului ST, la care se pot asocia tulburări de ritm, din care unele severe (tahicardie ventriculară sau fibrilaţie ventriculară), stări sincopale sau chiar moarte subită.

La acest tip de angină de piept unii autori au adăugat completări sau, cum s-au exprimat nu fără ironie alţi autori, s-au născut variante la „angina variantă". Astfel, au fost descrise accese de angină de piept stabilă, de efort, cu modificările ECG caracteristice anginei Prinzmetal. Alţi autori au remarcat apiriţia anginei Prinzmetal după o probă de efort sau în timpul probei de efort. Pentru a complica şi mai mult problema au fost descrise, prin înregistrare Holter, modificări ECG caracteristice pentru angina Prinzmetal fără expresie clinică.

În cazurile tipice de angină Prinzmetal, capacitatea de efort a bolnavilor este păstrată şi aceşti subiecţi pot desfăşura o activitate fizică destul de susţinută. Adesea examenul clinic nu evidenţiază modificări patologice cardiovasculare, TA este normală, frecvenţa şi ritmul cardiac în afara crizei sînt normale, ca de altfel şi ECG.

Normalizarea ECG după încetarea crizei, examenul clinic negativ, absenţa factorilor de risc majori pentru cardiopatia ischemică, au făcut pe unii autori să considere că mecanismul etiopatogenic fundamental este spasmul coronarian. Practicarea arteriografiei coronariene a permis să

Scanned with OKEN Scanner

se înţeleagă mai bine etiopatogenia anginei Prinzmetal. Astfel, unii pacienţi prezintă coronare indemne şi elementul principal în apariţia crizei este spasmul coronarian, evidenţiat coronarografic prin provocarea sa cu maleat de ergonovină şi suprimarea prin injectarea intracoronariană de nitroglicerină.

Alţi pacienţi au diferite grade de stenoză coronariană aterosclerosă, peste care se suprapune un spasm coronarian. Unele din acestea din urmă forme de angină Prinzmetal constituie o iminenţă de infarct (angină instabilă) aşa cum am arătat şi noi.

Spasmul coronarian poate fi provocat prin practicarea unui test la rece, prin hiperpnee sau alcalinizare etc., dar în prezent se utilizează testul propus de Stein (1949) cu maleat de ergonovină.

După Conti şi colab. testul cu ergonovină este indicat în următoarele circumstanţe:

1. Anomalii ECG nespecifice şi tranzitorii în timpul unei crize precordiale, cu caracter anginos.
2. Apariţia în timpul accesului dureros anginos a unor aritmii ventriculare pentru care nu există o explicaţie plauzibilă sau a unor stări sincopale.
3. ECG normală, în afara accesului anginos.
4. Pacienţi cu crize anginoase de repaus şi cu bloc major de ramură stîngă.
5. Persistenţa sindromului dureros după *by-pass*-ul aortocoronarian.
6. Pacienţi care la proba de efort arată modificări ECG sugestive de angină variantă, dar care nu remarcă apariţia concomitentă a durerii toracice.

Desigur că indicaţiile testului cu ergonovină pot fi mai nuanţate, dar în majoritatea cazurilor se referă la angina de repaus, tipică, frecvent cu ECG în afara durerii, normal. Prezenţa unor alte manifestări vasospostice periferice, ar putea sugera necesitatea efectuării testului.

Nu este indicată practicarea testului cu ergonovină în următoarele situaţii: infarct miocardic recent; dureri anginoase, care nu pot fi controlate prin mijloacele terapeutice cunoscute; aritmii ventriculare ce nu pot fi controlate prin medicaţia antiaritmică corect aplicată; hipertensiune arterială severă; disfuncţie ventriculară stîngă evidentă şi importantă; stenoză aortică severă; stenoza semnificativă a trunchiului principal al coronarei stîngi.

Practicarea testului cu ergonovină nu este lipsită de risc, deoarece au fost semnalate — foarte rar — unele incidente sau chiar complicaţii severe (hipotensiune arterială marcată, aritmii ventriculare severe, crize recurente de angină pectorală, ce pot sfîrşi printr-un infarct miocardic etc.).

În timpul durerii anginoase, spontane, ca şi în cazul pozitivării testului la ergonovină, electrocardiograma poate arăta, în cazul anginei Prinzmetal, mai multe aspecte sugestive:

— supradenivelarea ST tranzitorie, cu aspect de leziune subepicardică, înglobînd uneori şi unda T, în fond traducînd o reducere transmurală severă a fluxului coronarian datorită spasmului; aspectul este mai obişnuit în derivaţiile inferioare (spasm pe coronara dreaptă) şi în derivaţiile septale (spasm pe descendentă); uneori se constată subdeni-

Scanned with OKEN Scanner

velări ST tranzitorii, fie cînd reducerea fluxului coronarian este mai puțin gravă și se manifestă doar subendocardic, fie, alteori, ca un fenomen electric în oglindă al leziunii subepicardice;

— apariția unei unde Q tranzitorii (miocard sever ischemiat, dar viabil, denumit și miocard „șocat" („stunned myocardium"); alteori există o creștere tranzitorie a amplitudinii undei R, posibil ca un fenomen în oglindă al unei Q tranzitorii;

— apariția unor aritmii de obicei ventriculare (extrasistole, tahicardie ventriculară, chiar fibrilație ventriculară) și a unor tulburări de conducere concomitent cu apariția durerii și a modificării ST-T; originea acestora este ischemică și semnificația lor severă, explicînd sincopa și, uneori, moartea subită din angina Prinzmetal.

— apariția unei forme speciale de tahicardie ventriculară sau a unui ritm idioventricular accelerat odată cu dispariția durerii și normalizarea ECG; acestea sînt aritmii de reperfuzie și sînt mai puțin periculoase; sînt mai frecvente atunci cînd nu există o obstrucție aterosclerotică importantă care poate limita debitul de reperfuzie după dispariția spasmului.

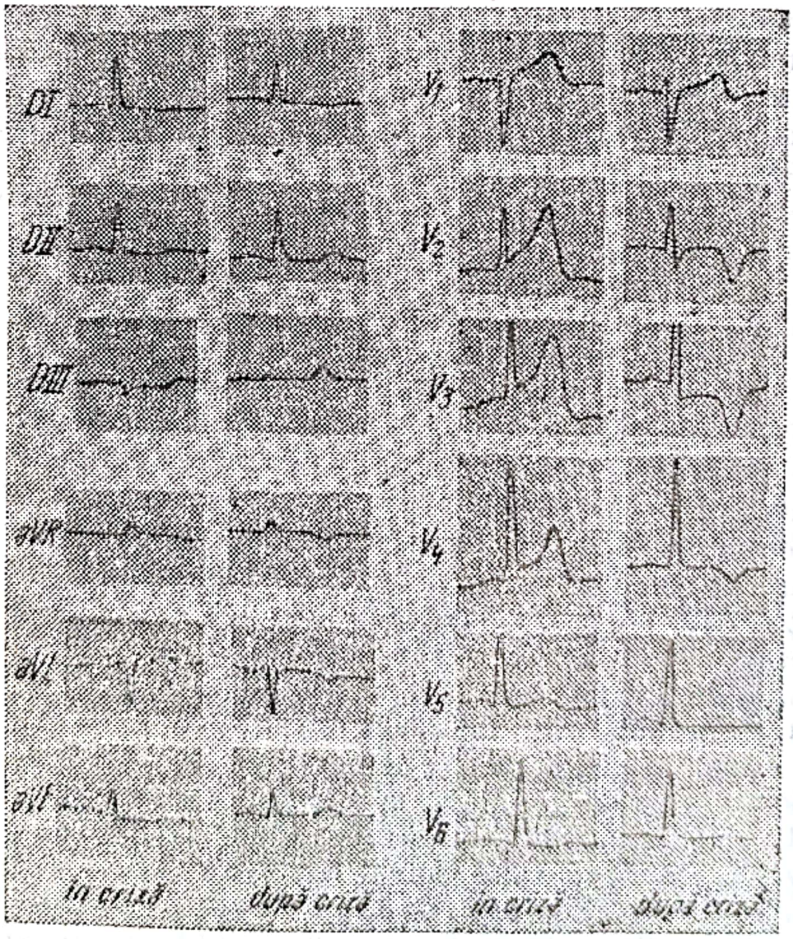


Fig. 2. — Angină Prinzmetal. Electrocardiograma în criză și după criză.
În timpul crizei: T aplatizat în D_1 și negativ în aVL; ST supradenivelat în aVL, V_2—V_5.
După criză: T negativ în VL, V_2—V_4; ST în V_2—V_4 subdenivelat în V_3.

Scanned with OKEN Scanner

Angina vasospastică de tip Prinzmetal trebuie să fie recunoscută deoarece prognosticul său este rezervat, iar tratamentul are particularități. În primele 6 luni de la debut acești bolnavi au risc de a dezvolta infarct miocardic în 20% din cazuri și risc de deces, de obicei prin moarte subită, în 10% din cazuri. Atunci cînd spasmul se grefează pe o ateroscleroză coronară severă prognosticul este și mai rezervat. După cîteva luni, adeseori, condiția bolnavilor devine mai stabilă și aspectul coronarospastic al simptomelor și semnelor poate fi înlocuit de o simptomatologie sugerînd o obstrucție coronariană fixă.

Alături de tratamentul cu nitrați, terapia specifică a anginei vasospastice este cu blocanți de calciu.

— **Sindromul X,** caracterizat prin apariția de accese anginoase la subiecți cu funcție normală a ventriculului stîng în repaus și cu angiocoronarografie care arată coronare normale.

Accesele apar la efort și dispar repede după nitroglicerină. În majoritatea cazurilor ECG în repaus este normală, iar la efort se notează o subdenivelare a ST și uneori apariția unui bloc de ramură stîng.

După administrare de dipiridamol (0,5 mg/kg. corp) fluxul coronarian nu crește atît cît era de așteptat, ceea ce arată că rezerva coronariană este limitată. Biopsii prelevate în ventriculul drept nu au decelat modificări ale arteriolelor, venulelor și capilarelor, dar au semnalat modificări ale celuleor miocardice asemănătoare cu cele din cardiomiopatia congestivă.

Ca mecanism patogenic al sindromului X se presupune o limitare a capacității de dilatare a arterelor coronare.

PROGNOSTIC

Datele de prognostic ale anginei pectorale stabile în condiții de tratament medical au fost studiate pe larg. În general sînt acceptate drept reprezentative în acest sens, rezultatele studiului de la Framingham, la care se constată o mortalitate anuală a celor cu angină stabilă de 4%. Alte studi care depășesc o durată de urmărire de 10 ani ajung la aceeași concluzie: în medie supraviețuirea la 5 ani de la debut este de 80%, la 10 ani de circa 60% iar la 15 ani ceva mai mult de 40%. Dacă angina pectorală este instalată recent, simptomele au șansă să se remită la o treime din bolnavi. Angina pectorală veche, de obicei, nu se remite. Severitatea simptomelor are semnificație prognostică, durerea mai frecventă și mai intensă agravează prognosticul. Clasic, au o evoluție mai gravă bolnavii cu HTA sau arteriopatie asociată, cei cu cardiomegalie, cu ECG de repaus modificată și care continuă fumatul. În mod evident prezența insuficenței cardiace agravează prognosticul.

Explorările neinvazive moderne aduc un plus de precizie prognosticului, ca și angiocoronarografia de contrast, în caz că a fost efectuată. Severitatea afectării funcției de pompă și întinderea leziunilor coronariene obstructive constituie cei doi determinanți prognostici principali

Scanned with OKEN Scanner

obținuți prin aceste metode, primul cu o valoare ceva mai ridicată. La bolnavii cu o singură coronară afectată rata anuală de deces este de 2%, la cei cu două coronare stenozate semnificativ rata este de 7%, la cei cu 3 coronare afectate este de 11%, iar cei cu prinderea trunchiului principal al coroanei stîngi —20%. La 15 ani, aceleași categorii de bolnavi supraviețuiesc respectiv în proporție de 48%, 28%, 18% și 9%. De subliniat că 1/2 din mortalitatea prin angină pectorală se produce subit, și numai la restul de bolnavi mortalitatea rezultă din boli asociate sau evoluția progresivă a aterosclerozei coronare.

Diversele tipuri de tratamente, în special *by-pass*-ul coronarian influențează semnificativ prognosticul.

Cu toate aceste date, asupra bolnavului anginos ca și a celui coronarian în general persistă un grad de incertitudine prognostică, iar asertiunea clasică, ce afirma că prognosticul vital se întinde de la cîteva zeci de secunde la peste 20 ani, rămîne în continuare valabilă la nivel individual.

În ceea ce privește angina instabilă, prognosticul este mai grav, mortalitatea în primul an variind între 10 și 60%, iar riscul unui infarct miocardic între 20 și 80%.

TRATAMENT

Angina de piept are ca expresie clinică majoră accesul de dureri retrosternale sau precordiale, de origine ischemică, care rezultă dintr-un dezechilibru între aportul de oxigen și necesitățile în oxigen ale miocardului într-un moment dat, deci dintr-o ischemie miocardică ce îmbracă caracter acut și tranzitor.

Tratamentul vizează pe de o parte suprimarea acestei ischemii, iar pe de alta ameliorarea circulației coronariene pentru a evita sau amîna instalarea infarctului de miocard sau moartea subită.

Cauze variate pot determina nevoia unui aport crescut de oxigen, care nu se poate realiza fie că arterele coronare sînt afectate de ateroscleroză stenozantă și obliterantă, fie că intervine un element dinamic, spasmul coronarian, ce se exercită pe coronare normale sau cu diferite grade de stenoză ateromatoasă.

Măsurile terapeutice care decurg din schițarea acestor mecanisme vor trebui să vizeze pe de o parte combaterea aterosclerozei coronariene ca element de fond, suprimarea accesului anginos, ca element de primă urgență și ameliorarea circulației coronariene prin mijloace medicale și/sau chirurgicale.

Problema combaterii aterosclerozei în general și a aterosclerozei coronariene în special a fost abordată sub diverse unghiuri și fațete (vezi capitolul „Ateroscleroza"). Cauza primară a aterosclerozei nu se cunoaște încă, iar datele actuale clinice, experimentale, epidemiologice sînt încă disparate și pledează pentru originea probabil multifactorială a bolii. Era și normal, ca în lipsa cunoașterii etiologiei primare să se acorde o atenție deosebită studiului factorilor de risc (studiilor epidemiologice), ceea ce a permis stabilirea unor principii de profilaxie desemnată ca profilaxie primară.

Scanned with OKEN Scanner

I. CUNOAȘTEREA ȘI COMBATEREA FACTORILOR DE RISC

Este esențial pentru bolnavul cu angină pectorală, ca și pentru orice formă de cardiopatie ischemică, să se depisteze factorii de risc și, în măsura posibilului, să se întreprindă măsuri pentru controlarea lor. Dintre aceștia pot fi, în bună măsură controlate: fumatul, HTA, hiperlipemia, excesul ponderal, sedentarismul și stress-ul sau tensiunea psihoemoțională. În această direcție unele măsuri sînt esențiale.

1. Obiceiurile alimentare. Dietele bogate în grăsimi saturate și colesterol s-au dovedit a precipita și agrava ateroscleroza în general și ateroscleroza coronariană în special. De asemenea, regimurile alimentare care furnizează un număr crescut de calorii și conțin o cantitate importantă de zaharuri rafinate.

Aplicarea unor diete corecte s-a dovedit a conduce nu numai la scăderea ponderală, dar și la un control mai bun al HTA, lipidemiei și colesterolemiei; se pare că o dietă corespunzătoare poate opri sau poate conduce la regresia leziunilor de ateroscleroză coronară. Unii autori, acordă atenție deosebită regimurilor predominant vegetariene, bogate în acizi grași polinesaturați, cu realizarea unui raport acizi grași polinesaturați/acizi grași saturați de cel puțin 2 și cu un aport de colesterol nu mai mare de 300 mg zilnic.

De asemenea, unele cercetări cu regimuri care conțin carne de pește (prin uleiul de pește) au dovedit o scădere a mortalității și morbidității prin boală ischemică coronariană (Kromhout și colab., Philipson și colab.). Este posibil ca efectul să fie datorat acidului eicosapentaenoic care influențează metabolismul și funcția normală a trombocitelor, prin modificarea compoziției lipidelor din membrana trombocitară și diminuarea acidului arahidonic, influențînd sinteza TxA_2 și agregabilitatea plachetară. Prin modificarea căilor metabolice ale acidului arahidonic, peștele și, respectiv, uleiurile conținute (acidul eicosapentaenoic și docosahexaenoic) intervin în funcția normală a leucocitelor și monocitelor scăzînd capacitatea monocitelor de a adera la celulele endoteliale, de a penetra în peretele vascular și de a se încărca cu grăsimi.

Este, de asemenea, necesar în vederea prescrierii unei diete adecvate, să se evalueze prezența hiperlipidemiei, hipercolesterolemiei, hipertrigliceridemiei, a raportului HDL colesterol/LDL colesterol.

Importanța hipercolesterolemiei ca factor de risc pentru boala coronariană, demonstrată evident în investigații clinico-epidemiologice mai vechi (Lipid Research Clinic Study), a fost reconfirmată și de studii mai recente (Helsinki Heart Study). Studiile epidemiologice au arătat că scăderea cu 1% a colesterolului seric determină o diminuare cu 2% a riscului coronarian. În S.U.A. s-a arătat că în ultimii 8 ani riscul unui infarct miocardic mortal a fost influențat pozitiv numai cu 8% prin tratamentul hipertensiunii și cu 30% prin tratamentul tulburărilor metabolice lipidice.

Pentru practică trebuie să rămînă ca element fundamental, că regimul alimentar cu un conținut de lipide mai mic de 25% din totalul caloric și un aport de colesterol în medie de 100 mg/zi, constituie piatra de temelie a tratamentului hipolipemiant și hipocolesterolemiant.

Scanned with OKEN Scanner

2. Tratamentul corect al HTA constituie un element esențial și al tratamentului anginei de piept. Efectele salutare ale scăderii HTA s-au demonstrat însă mai cu seamă în diminuarea marcată a accidentelor vasculare cerebrale și îndeosebi ale hemoragiei cerebrale. O influență directă a scăderii HTA asupra prevenirii și evoluției bolii ischemice coronariene și în special asupra infarctului de miocard nu a putut fi pertinent demonstrată. De curînd, s-a arătat însă că modificările vasculare structurale (creșterea taliei celulelor endoteliale, îngroșarea mediei prin creșterea conținutului în colagen și elastina, ca și creșterea numărului de celule musculare netede) au un oarecare grad de reversibilitate prin menținerea cifrelor tensionale cît mai aproape de zona normalului. De asemenea, hipertrofia VS, consecință a creșterii TA, este, în multe cazuri, reversibilă sub un tratament hipotensor corect condus, ceea ce conduce în mod indirect la o ameliorare a ischemiei miocardice.

Aceste observații impun ca HTA să fie depistată cît mai precoce, să se obțină complianța bolnavului la o terapie adecvată și să se controleze periodic eficiența terapiei, modelînd-o sau schimbînd-o atunci cînd se dovedește ineficientă.

3. Fumatul este un factor de risc major controlabil, care se asociază cu ateroscleroza precoce și severă, și cu o incidență crescută a cardiopatiei ischemice.

Efectele sale asupra aparatului cardiovascular sînt bine cunoscute: crește frecvența cardiacă, rezistențele vasculare periferice și consumul de O_2 miocardic; stimulează SNA cu creșterea catecolaminelor circulante; determină formarea de carboxihemoglobină și diminuează cantitatea de O_2 furnizată țesuturilor.

Elemente mai recente privind fumatul și angina pectorală se referă la:

— fumatul pasiv, care agravează evoluția anginei la subiecții nefumători;

— fumatul interferează cu unele droguri antianginoase (blocanți ai canalelor calcice, beta-blocante) scăzînd nivelul sanguin al acestora.

Suprimarea fumatului la subiecții anginoși s-a demonstrat cert benefică, constatîndu-se pe lîngă o diminuare a frecvenței acceselor și o îmbunătățire a modificărilor ECG la efort. Unii autori afirmă că acțiunea fumatului asupra sistemului cardiovascular este asemănătoare unei probe de efort.

4. Tipul de personalitate, tensiunea psihoemoțională, stress-ul și stilul de viață. Chiar dacă nu se poate evidenția sau demonstra totdeauna rolul tipului comportamental zis A (după clasificarea Friedman și Rosenman), totuși boala ischemică coronariană are o incidență mai mare cel puțin pentru persoanele de vîrstă medie și cel puțin pentru infarctul de miocard, la subiecții continuu presați de timp, ambițioși, care depun un efort deosebit pentru realizarea profesională. Acești subiecți, adesea stresați de problemele profesionale cotidiene, fumează excesiv, sînt anxioși, adesea au o viață sedentară.

După cercetările făcute la Framingham, sedentarismul și lipsa de condiție fizică se consideră ca un factor de risc, independent de alți factori de risc.

Scanned with OKEN Scanner

Efortul fizic bine dozat și adaptat, în primul rînd, subiectului dat, nu poate avea decît efecte benefice: asupra circulației, asupra SNC, asupra lipoproteinelor serice (crește apolipoproteine A_1, crește nivelul HDL-colesterolului), asupra activității lipoprotein-lipazei și LCAT, asupra greutății corporale etc.

În concluzie, se pune întrebarea dacă suprimînd factorii de risc controlabili se poate obține o modificare semnificativă privind incidența și mortalitatea prin cardiopatia ischemică? Răspunsul a fost formulat de doi cunoscuți cercetători, unul clinician (Pell) și celălalt epidemiolog (Stamler). După cum se știe, datele oficiale americane consemnează o scădere susținută a mortalității prin cardiopatie ischemică începînd din perioada anilor 1960. Această scădere a fost explicată, pe de o parte, prin scăderea incidenței bolii (care, la rîndul său, se datorează în cea mai mare parte, probabil, modificării modului de viață), iar pe de alta, dar într-o măsură mai redusă, prin creșterea calității îngrijirilor medicale. Prin schimbarea modului de viață, s-a ajuns la reducerea sau chiar la suprimarea fumatului, la o alimentație rațională, cu reducerea grăsimilor animale și săracă în colesterol, cu evitarea sedentarismului. În același timp s-a intensificat acțiunea de depistare a HTA și s-a reușit un control eficient al acesteia, ceea ce a avut ca urmare diminuarea apreciabilă a numărului de accidente vasculare cerebrale și poate o ameliorare a incidenței și evoluției aterosclerozei.

Pe de altă parte înființarea unităților de îngrijire a coronarienilor a condus la o mai bună cunoaștere a manifestărilor clinice ale cardiopatiei ischemice și la o mai bună și eficientă terapie a bolii, ceea ce a avut ca efect diminuarea mortalității prin infarctul de miocard.

II. MEDICAȚIA HIPOLIPEMIANTĂ, HIPOCOLESTEROLEMIANTĂ ȘI HIPOTRIGLICERIDEMIANTĂ

Cunoscînd rolul important pe care-l joacă hiperlipemia și hipercolesterolemia, posibil și hipertrigliceridemia în aterogeneză, terapia acestor tulburări lipoproteice constituie o parte importantă în combaterea și tratamentul cardiopatiei ischemice.

În prezent medicamentele folosite în tratamentul hiperlipoproteinemiilor pot fi împărțite în 3 clase mari:

1. Medicamente care scad sinteza VLDL și a LDL: acid nicotinic și derivații.

2. Medicamente care cresc clearance-ul VLDL: clofibratul și gemfibrozilul.

3. Medicamente care cresc catabolismul LDL: colestiramina.

Există unanimitate în ceea ce privește rolul fundamental al regimului în tratamentul dislipemiilor, iar terapia medicamentoasă fără regimul adecvat are un rol extrem de limitat. Ținînd seama de fenotipizarea dislipemiilor după metoda Frederickson, tipurile de dislipemie care se însoțesc de boală cardiacă ischemică sînt tipul II, tipul III, IV ca și tipurile ce se însoțesc de deficiență de HDL.

Scanned with OKEN Scanner

Tratamentul dislipemiilor tip II. Dislipemiile de tip II cuprind 2 tipuri mari: hipercolesterolemia pură sau tipul II a şi hiperlipemia de tip II b. Acestea au tratamente relativ specifice.

În cazurile de hipercolesterolemie familială se constată o deficienţă a receptorilor LDL, de unde şi perturbările marcate în homeostazia colesterolului. Hipercolesterolemia familială de natură heterozigotă beneficiază în prezent de o terapie eficientă, care constă din regim sărac în lipide şi colesterol, şi administrare de cholestyramină sau colestipol, acid nicotinic, inhibitori ai HMG-CoA reductazei, neomicina.

Cholestyramina se administrează în doză medie de 8 g×3/24 ore, tratamentul începîndu-se cu doze mai mici, care se cresc apoi progresiv; doza maximă pe zi este de 32 g.

Colestipolul se administrează în doza medie de 5 g×3/24 ore, dar doza maximă nu va depăşi 30 g/24 ore.

Ambele medicaţii au efecte secundare, printre care: constipaţia, flatulenţa, greaţa, vărsăturile şi disconfortul abdominal sînt cele mai frecvente.

Acidul nicotinic se foloseşte în doză medie de 1 g×3/24 ore; doza maximă zilnică este de 9 g. Terapia se începe cu doze mai mici 100 mg× ×3/24 ore. Pruritul şi senzaţia de căldură sînt reacţii comune de însoţire şi pot fi diminuate prin administrarea de aspirină.

Prin rezinele schimbătoare de anioni LDL-colesterolul scade cu 20—25%, iar acidul nicotinic scade LDL-colesterolul cu 20% şi creşte HDL-colesterolul tot cu 20%.

Tratamentul hipercolesterolemie tip II-a homozigotă este foarte dificil. S-a încercat aceeaşi metodologie ca în forma heterozigotă, dar, în general, rezultatele sînt modeste.

O îmbunătăţire a rezultatelor terapeutice se aşteaptă de la noua clasă de medicamente — inhibitori a HMG-CoA-reductazei.

Inhibitori HMG-CoA-reductazei. Tratamentul hipercolesterolemiilor prin inhibitori ai sintezei colesterolului nu este un fapt de dată recentă, deoarece, în jurul anilor 1960, s-a utilizat o primă moleculă care inhiba sinteza acestuia — triparanolul — dar la care s-a renunţat dat fiind semnalarea de efecte toxice prin acumularea unor steroli. Cercetările au fost reluate odată cu descoperirea compactinului de către Eudo şi colab., luînd, astfel, naştere o a doua generaţie de inhibitori ai sintezei colesterolului.

Compactinul sau ML 236 B sau CS 500, cunoscut sub denumirea şi de mevastatin, a fost izolat din ciuperca *Penicillium citrinum* şi inhibă prima etapă de sinteză a colesterolului.

Mevinolinul sau *MK 803* sau *lovastatinul* este o moleculă înrudită cu compactinul şi este deja comercializat în S.U.A.

Pornind de la aceste 2 molecule — compactinul (mevastatin) şi mevinolinul (lovastatin) — s-au realizat şi alte molecule cum ar fi: *pravastatinul* (sau eptastatin sau CS 514 sau SQ 31 000) şi *simvastatinul* (sau synvinolinul sau MK 733), acesta din urmă comercializat în Franţa sub denumirea de Zocor.

Toate aceste molecule acţionează prin inhibarea enzimei 3-hidroxi-3-metil glutaril-coenzima A reductaza sau HMG CoA reductaza. Inhibitorii amintiţi ai sintezei colesterolului acţionează:

Scanned with OKEN Scanner

1. prin inhibarea parțială a sintezei celulare a colesterolului;

2. prin stimularea sintezei de receptori, în special la nivelul hepatic, pentru lipoproteinele de densitate scăzută (LDL). Această stimulare este determinată de scăderea colesterolului celular ca o consecință a inhibării sintezei sale;

3. concomitent cu scăderea concentrației plasmatice a LDL-colesterolului se produce și o creștere a HDL colesterolului. Cu 40 mg/zi Simvastatin, nivelul LDL-colesterolului a scăzut cu 40% și al apolipoproteinei cu 20%, iar cel al HDL-colesterolului a crescut cu 15%.

Eficacitatea clinică a inhibitorilor HMG CoA reductază este demonstrată în hipercolesterolemiile familiale heterozigote, unde realizează o reducere de 25—35% a colesterolului total și o creștere cu 5—10% a HDL-colesterolului. Efectul este dependent și de doză: cu 5 mg/zi Simvastatin nivelul scade cu 20%, cu 20 mg/zi nivelul scade cu 30%, cu 40 mg/zi scade cu 40% și cu 80 mg/zi scade cu 45%.

Rezultate mai mult decît încurajatoare s-au obținut și în hipercolesterolemiile primitive zise și poligenice, în hiperlipemia familială combinată, în disbetalipoproteinemiile familiale (tip III), în dislipemiile secundare diabetului sau în sindromul nefrotic.

Aceste medicamente sînt, în general, bine tolerate și nu generează modificări biologice semnificative. Au fost semnalate în puține cazuri (2—3%) o creștere a transaminazelor hepatice și a CPK, creștere moderată și reversibilă la stoparea medicației.

Inhibitorii sintezei colesterolului sînt superiori hipocolesterolemiantelor clasice, dar ele trebuie recomandate numai în cazurile de hipercolesterolemie severă și în formele familiale heterozigote. Asocierea cu rezinele schimbătoare de anioni le mărește eficiența.

Efectul terapeutic este dependent de doză. Lovastatinul se administrează în doze de 20—40 mg×2/24 ore; acesta scade colesterolul cu 25—30%.

Tratamentul dislipemiilor tip II b. Acest tip de dislipemie asociază frecvent tulburări ale metabolismului glucidic, acidului uric (hiperuricemie) și HTA.

Tratamentul constă, în primul rînd, din regim hipocaloric, cu limitarea hidraților de carbon și, în special, a zaharurilor rafinate, cu limitarea la 30% a grăsimilor din rația calorică și reducerea sub 200 mg a colesterolului.

Tratamentul medicamentos constă din fibrați, în special clofibrat sau gemfibrozil, acid nicotinic, colestyramină.

Tratamentul dislipemiilor tip III, constă, în primul rînd, din regim fără alcool și alimente bogate în colesterol, cu reducerea grăsimilor sub 30% din numărul total al caloriilor; grăsimile consumate trebuie să fie de natură vegetală și bogate în acizi grași polinesaturați. Se va urmări scăderea în greutate. Adesea, singur regimul este suficient pentru a corecta o astfel de dislipemie. Cînd el nu este suficient, se va asocia acidul nicotinic în dozele recomandate.

Dacă terapia cu acid nicotinic nu este suportată, se poate folosi clofibratul sau gemfibrozilul.

Scanned with OKEN Scanner

Clofibratul se administrează în doza de 1 g×3/24 ore; medicamentul scade cu circa 30% nivelul seric al trigliceridelor şi a VLDL colesterol; concomitent, produce o scădere moderată a LDL-colesterolului şi o creştere moderată a HDL-colesterolului. Drogul este activ nu numai în tipul III de dislipemie, ci şi în tipul IV şi tipul II b. Au fost semnalate o serie de reacţii adverse în special la bolnavii cu suferinţe renale sau hepatice asociate. De asemenea, a fost remarcată o creştere a incidenţei colicistitei calculoase şi o creştere a mortalităţii de cauza noncardiovasculară.

Gemfibrozilul are o structură chimică asemănătoare clofibratului. Se utilizează în doză de 600 mg×3/24 ore. Nu are acţiunea adversă litogenă a clofibratului, dar ca şi acesta, poate produce miozită. Scade apreciabil nivelul VLDL şi creşte net nivelul HDL.

Tratamentul tipului IV de hiperlipoproteinemie constă în suprimarea alcoolului, reducerea în greutate, un regim alimentar din care să se reducă grăsimile saturate, hidraţii de cărbune, alimentele bogate în colesterol. Dacă este asociat şi un diabet zaharat, se impune controlul atent al diabetului. Alături de dietă este de recomandat şi un program de combatere activă a sedentarismului. Creşterea VLDL este consecinţa atît a unei sinteze crescute, cît şi a unui catabolism redus.

Ca medicamente se indică acidul nicotinic, clofibratul şi gemfibrozilul.

Un aspect particular al dezordinelor lipoproteice este deficienţa de HDL, reprezentată de o hipoalfa-lipoproteinemie familială ce se transmite ereditar cu caracter dominant autosomal. Anomalia priveşte apolipoproteina A—I, proteina majoră a HDL şi se însoţeşte de cardiopatie ischemică precoce. În cele mai mult cazuri, este vorba de persoane obeze, cu un mod de viaţă adesea sedentar şi fumători.

Tratamentul include scăderea în greutate, suprimarea fumatului, exerciţii fizice după un program atent alcătuit şi administrarea de acid nicotinic şi/sau gemofibrozil.

Printre agenţii care s-au mai utilizat în terapia dislipemiilor menţionăm *Probucolul* care are ca efect scăderea atît a LDL, cît şi a HDL. Drogul se utilizează în doză de 500 mg×2/24 ore. Ca efecte secundare s-au notat: dureri abdominale, greaţă, diaree. Există tendinţa de a fi din ce în ce mai puţin utilizat deoarece scăderea HDL este foarte marcată.

Neomicina în doză de 1 g×3/24 ore, s-a dovedit a fi efectivă în scăderea colesterolului seric, în special a LDL-colesterolului, în medie cu circa 20%, de unde indicaţia sa în tipul II de hiperlipoproteinemie.

III. TRATAMENTUL ACCESULUI ANGINOS

Tratamentul accesului anginos se realizează, în primul rînd, prin derivaţi nitraţi, care şi astăzi constituie drogul de bază.

Nitraţii produc relaxarea musculaturii netede, în principal din pereţii vaselor postcapilare din teritoriul de joasă presiune (de capacitanţă) al circulaţiei. Prin dilatarea patului venos, o parte din sînge este reţinut în periferie (pooling venos), astfel că întoarcerea venoasă spre inimă este micşorată. Concomitent, presiunea de umplere, tensiunea parietală dia-

Scanned with OKEN Scanner

Tabelul II

Tratamentul dislipemiilor aterogene

Tipul de dislipoproteinemie	Regimul	Medicamentul recomandat	Dozele terapeutice	Efecte adverse
Hiperlipemie tip II a (hipercolesterolemia pură cu 2 forme: poligenică şi familială)	Regim hipocaloric, grăsimi 30% din total calorii, din care: 1/3 polinesaturate 1/3 saturate 1/3 monosaturate Colesterol 200 mg/24 ore	Colestiramină (Questran)	8 g×3/ore	Constipaţie, flatulenţă, greaţă, vărsături.
		Colestipol	5 g×3/24 ore	Disconfort abdominal
		Acid nicotinic	1 g×3/24 ore	Flush, prurit, tulburări digestive, creşterea transaminazelor, efect diabetogen (?)
		Inhibitori ai HMG-CoA-reductază		
		Neomicină	1 g×3/24 ore	
Hiperlipemie tip II b	Regim hipocaloric Restricţie zaharuri rafinate Grăsimi 30% din total calorii	Derivaţi fibraţi	1 g×3/24 ore	Miozită, calculoză biliară. Creşte mortalitatea cardiovasculară
		Clofibrat Gemfibrozil	600 mg×2—3/24 ore	Miopatii
		Acid nicotinic	1 g×3/24 ore	Ca mai sus
		Colestiramină	8 g×3/24 ore	Ca mai sus
Hiperlipemie tip III	Suprimă alcoolul Reduce grăsimile Reduce colesterolul Reduce hidraţii de carbon	Adesea regimul este suficient		
		Clofibrat	1 g×3/24 ore	Ca mai sus
		Gemfibrozil	600 mg×2—3/24 ore	Ca mai sus
Hiperlipemiile tip IV (hipertrigliceridemiile endogene)	Regim hipocaloric Suprimă alcoolul Suprimă zaharurile rafinate Grăsimile 30% din raţia calorică	Gemfibrozil	600 mg×2—3/24 ore	Ca mai sus

În tratamentul dislipemiilor s-au mai folosit:

Probucolol 500 mg×3/24 ore (s-a renunţat deoarece scade concentraţia HDL-colesterolului)

Scanned with OKEN Scanner

stolică și tensiunea în artera pulmonară scad, condiții care au ca rezultat reducerea presarcinii cardiace. Totodată, prin dilatarea trunchiurilor arteriale mari (a vaselor de rezistență) se produce o scădere a presiunii aortice, a rezistenței vasculare și a tensiunii parietale sistolice, care au ca efect diminuarea postsarcinii. Prin scăderea pre- și postsarcinii, travaliul cardiac scade și consumul de O_2 se reduce.

Pe lîngă acțiunea vasculară periferică nitrații exercită și o acțiune directă pe coronare în sensul unei dilatări a ramurilor arterelor coronare mari, care, împreună cu scăderea componentei extravasale (miocardice) a rezistenței coronariene, are ca efect un aport crescut de O_2.

Dilatarea coronarelor a fost decelată în cercetări experimentale ecografic, prin perfuzii cu nitroglicerină; dacă perfuziile se administrează cronic, timp de 4—5 zile, dilatarea coronarelor dispare după 1—2 zile, traducînd apariția toleranței la drog. În stadiul de toleranță sînt necesare concentrații de nitroglicerină de 20—30 de ori mai mari pentru a obține o dilatare ca cea inițială.

Ca urmare a scăderii pre- și postsarcinii se produce o micșorare a umplerii diastolice și a presiunii telediastolice din ventriculul stîng, care este frecvent crescută în accesul de angină pectorală.

Nitrații influențează, deci, favorabil ambele componente — vasculară și extravasală (miocardică) ale rezistenței coronariene, pe primul prin dilatarea vaselor mari coronariene și pe al doilea prin scăderea pre- și postsarcini, mai ales prin pooling venos și reducerea rezistenței periferice.

În final, inima se micșorează, capacitatea sa de ejecție crește și dezechilibrul dintre aportul și consumul de O_2 ce se află la baza ischemiei miocardice se normalizează. O schemă (după J. C. Somberg) a acțiunilor antianginoase ale nitraților în angina pectorală este prezentată în fig. 3. Înlăturarea, prin nitrați, a unei ischemii miocardice indusă de efort a fost dovedită prin reducerea (cu pînă la 90%) a modificărilor ST sau prin scintigrafie cu taliu.

Nitrații nu produc un efect de sustragere (steal) în teritoriul ischemiat, deoarece ei dilată ramurile mari coronariene.

Pentru explicarea acțiunii favorabile a nitraților în angina Prinzmetal, la acțiunile descrise mai sus trebuie adăugată și acțiunea lor de scădere a tonusului parietal coronarian.

Mecanismul intim, biochimic, al relaxării musculare produse de nitrați, nu este încă total elucidat. Un rol important îl are cisteina, care — posibil și cu alți aminoacizi — activează împreună cu nitrații guanilatciclaza, rezultînd o acumulare de cGMP, care inhibă procesul contractil și duce la relaxarea musculaturii netede vasculare.

Nitroglicerina acționează prin intermediul EDRF (factorul de relaxare dependent de endoteliu), care este un produs al acidului arahidonic și reglează calibrul vascular. Acțiunea EDRF este foarte asemănătoare cu a nitraților organici, ceea ce a făcut pe unii autori să-l identifice cu NO, care este mediatorul final al acțiunii nitraților organici. Terapia cu nitrați ar imita deci principiul fiziologic EDRF.

Nitroglicerina sau trinitrina constituie drogul de elecție, dat fiind efectul său prompt în oprirea accesului anginos. Drogul se află sub

Scanned with OKEN Scanner

formă de comprimate în doză de 0,5 mg şi se administrează pe cale sublinguală, după ce în prealabil comprimatul a fost sfărîmat în dinţi. Soluţia alcoolică 1‰ de nitroglicerină nu se mai utilizează.

Efectul nitroglicerinei este prompt, durerea anginoasă dispărînd în 1—2 minute. Dacă durerea precordială nu cedează în 10—15 minute se repetă doza, care poate fi reiterată după încă 10—15 minute.

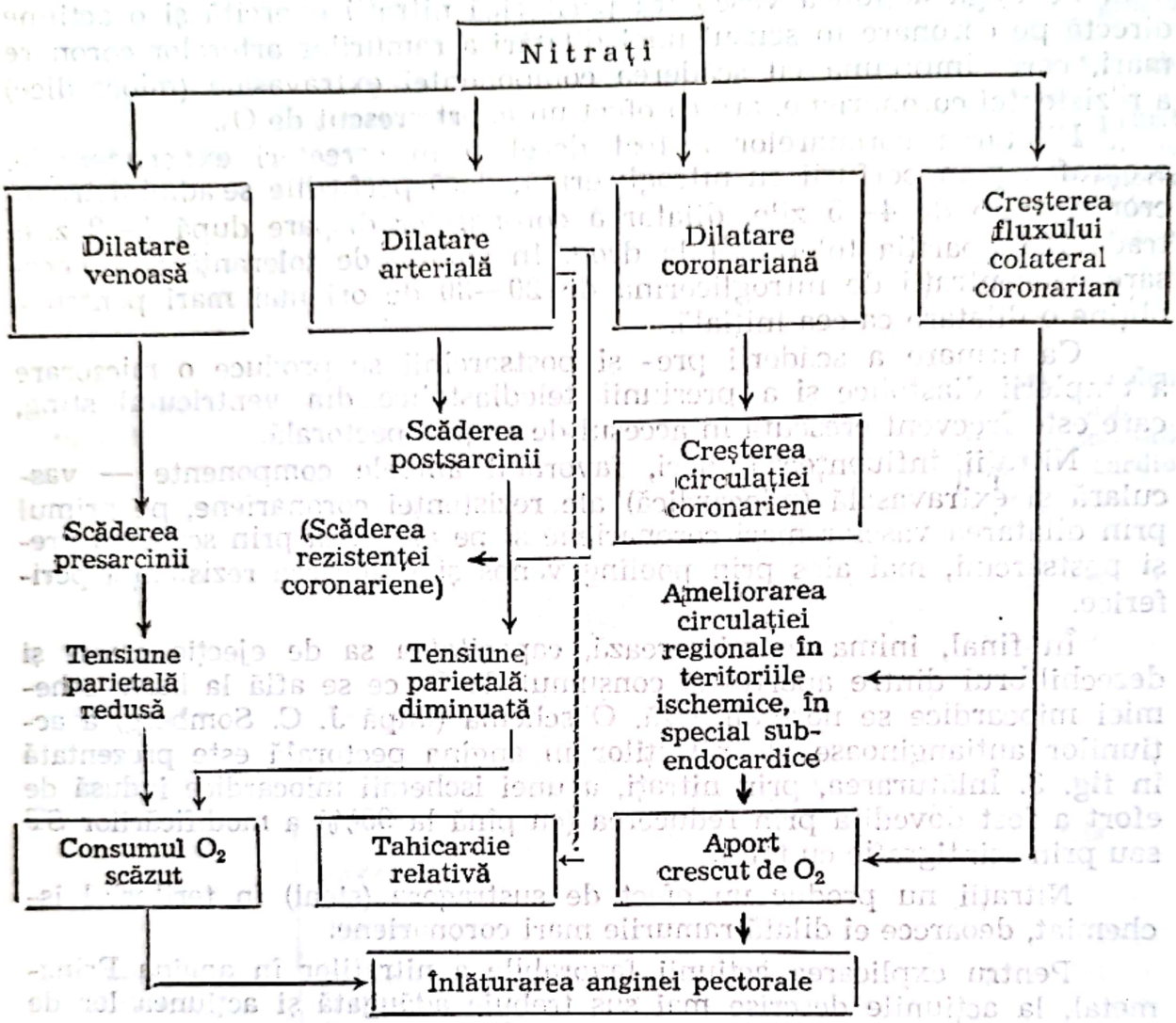


Fig. 3. Acţiunile antianginoase ale nitraţilor (J. C. Somberg).

Cel suferind trebuie să cunoască efectele secundare — cefalee intensă, stare de ameţeală de scurtă durată, sau chiar stare prelipotimică — şi să i se explice că aceste manifestări sînt pasagere şi semn de eficacitate. În cazuri rare scăderea tensională este marcată, însoţindu-se de stări lipotimice sau chiar sincopale, mai ales la persoanele vîrstnice.

Nitroglicerina este eficientă în peste 90% din cazurile de angor stabil. Unii bolnavi cunosc cu precizie circumstanţele ce declanşează accesul anginos. În astfel de situaţii trebuie sfătuiţi să utilizeze nitroglicerina în scop preventiv.

Problema toleranţei la nitraţi, deşi întrevăzută de clinicieni şi semnalată de bolnavi, prin nevoia de a utiliza doze crescînde pentru a obţine efectul scontat, este aparent de dată mai recentă.

Scanned with OKEN Scanner

După majoritatea autorilor, toleranța la nitrați s-ar datora unor interacțiuni metabolice, prin saturarea în special a grupărilor sulfhidril acceptoare de derivați nitrați. Se știe că derivații nitrați își exercită acțiunea lor prin fixarea pe unii receptori vasculari care ar conține în molecula lor compuși sulfhidril cu care formează nitrothioli: aceștia din urmă ar stimula guanilatciclaza conducînd la formarea de guanosinmonofosfat ciclic (cGMP) în mușchiul neted din vase. Slăbirea relaxării musculare produsă de nitrați s-ar datora scăderii concentrației de cGMP și corespunde concentrației de nitrați în plasmă. Determinarea acesteia constituie criteriul de bază pentru evaluarea și măsurarea toleranței. Astfel, pentru mononitrat toleranța poate apărea cînd nivelul plasmatic (normal în jur de 500 ng/ml) este depășit mai mult timp. Apariția toleranței la nitrați s-ar mai datora, pe lîngă aceste interrelații metabolice, unei reduceri a *clearance*-ului pentru derivații nitrați. Cercetările privind toleranța la nitrați au arătat că efectul antianginos al nitraților „cu acțiune prelungită", poate fi diminuat în intensitate, și redus, scurtat în timp, în cazul tratamentelor de lungă durată, nitroglicerina administrată per lingual numai în caz de acces anginos rămînînd însă activă. Toleranța la nitrați apare mai ales pentru dozele mari, decît pentru dozele mici. Toleranța nu se dezvoltă dacă se administrează doze moderate și dacă între prize există un interval de 8—12 ore, ceea ce ar permite o refacere a grupărilor sulfhidril din receptorii vasculari.

Se admite că idealul ar fi folosirea unui mononitrat retard care ar realiza cît mai rapid un efect terapeutic la o concentrație plasmatică între 100—500 ng/ml, fără a o depăși și care ar permite scăderea concentrației plasmatice sub 50 ng/ml pentru cîteva ore.

Nitroglicerina se mai poate administra sub formă de spray, un puf corespunzînd la 0,40 mg trinitroglicerină în cazul preparatului Natispray. Tot sub formă de spray se folosește și isosorbiddionitratul (Isoket Spray, Iso-Mack Spray ș.a.).

În scopul prevenirii accesului anginos se pot utiliza preparate de nitroglicerină cu eliberare lentă pe cale orală sau percutanată.

Printre preparatele cu eliberare lentă citățm: Lenitral (2,5 mg sau 7,5 mg pe drajeu) și Corditrine (6,5 mg pe drajeu). Doza medie este de 3 drajeuri pe 24 ore.

Dintre derivații nitrați cu acțiune de durată prelungită citățm pe cei din generația mai veche: tetranitrații de eritritil (Cardiwel în comprimate de 10 mg) și tetranitrații de pentaeritritil (Pentalong 20 mg 2—3 cpt/24 ore, Peritrate 80 mg, Pentrium 30 mg, Pentanitrine 10 mg 4—6 cpt/24 ore, Nitrodex 30 mg).

Din generația mai nouă sînt mai cunoscuți derivații de isosorbid dinitrat (Risordan de 5 mg, 10 mg, 20 mg, Langoran 20 mg și 40 mg, Disorlon 20 mg și 40 mg, Isoket 5 mg, 10 mg, 20 mg, 40 mg).

Isosorbid dinitrații de 5 mg pot fi folosiți și per lingual cu acțiune imediată.

Preparatelor de nitroglicerină administrate per os li s-a reproșat că datorită efectului „de primă trecere prin ficat" ar avea un nivel sanguin variabil, uneori insuficient. Lionel Opie chiar neagă efectul de durată a oricărui preparat „cu acțiune prelungită".

Scanned with OKEN Scanner

Cercetările de farmacodinamie și de farmacokinetică privind isosorbid-dinitratul au arătat că acesta este metabolizat, după trecerea sa hepatică sub forma de 2 metaboliți: isosorbid 5-mononitrat și isosorbid 2-mononitrat. Isosorbid 5-mononitratul are o mare biodisponibilitate deoarece, după administrarea sa, nu mai prezintă efectul „primei treceri hepatice" și astfel realizează un timp de înjumătățire mai lung decît molecula de origine. Această moleculă a fost comercializată sub diverse denumiri, precum Monosorb 20 sau Monicor L.P. 20 mg sau Elantan 20 și 40 mg, precum și sub formă retard. Doza obișnuită este de 2—3 comprimate a 20 mg/24 ore sau 1—2 cpt a 50 mg forma retard.

Preparatul s-a demonstrat util în prevenirea crizelor anginoase, fapt demonstrat și de Distante în prevenirea angorului spastic prin maleat și ergonovină.

Efectul preparatelor de nitroglicerină cu durată prelungită se exercită pe o durată de 4—6 pînă la 10 ore.

Calea per cutanată a început prin folosirea unor unguente de nitroglicerină 2% sau de isosorbid dinitrat (Isoket-Salbe) ce asigură un efect hemodinamic bun, de cel puțin 4—6 ore și s-a perfecționat prin realizarea de preparate tip disc, cu eliberarea drogului în doză constantă.

Nicorandilul — un nou medicament antianginos — este un derivat nicotinamidic cu un nitrat pe lanțul lateral, ceea ce face să aibă o activitate farmacodinamică intensă prin combinarea efectelor musculo-relaxante a ambelor molecule.

Medicamentul exercită un puternic efect vasodilatator, atît pe sectorul arteriolar, scăzînd rezistența vasculară periferică, cît și pe sistemul venos de capacitanță. Astfel se realizează o scădere atît a presarcinii, cît și a postsarcinii, avînd ca rezultat o creștere a aportului de O_2 fără creșterea nevoilor miocardice de O_2. Efectul vasodilatator se datorește creșterii cGMP și creșterii conductanței membranare pentru K^+.

Medicamentul realizează, în plus, un efect protector miocardic care constă în ameliorarea contracției miocardice, diminuarea sau normalizarea creșterii importante de acizi grași liberi, evitarea sau diminuarea pierderii miocardice de ATP și de nucleotizi adeninici.

Nicorandilul se poate utiliza atît intracoronarian, pe cale venoasă sau per os. Doza per os este de 10—20 mg×2/24 ore.

IV. TRATAMENTUL DE FOND AL ANGINEI PECTORALE

Tratamentul de fond al anginei pectorale se bazează în prezent pe trei grupe de substanțe: nitrații, betablocanții și antagoniștii (blocanții) calciului.

1. **Agenții beta-blocanți** și-au demonstrat din plin acțiunea lor antianginoasă și au rezistat probei timpului, constituind, împreună cu nitrații și antagoniștii calciului, medicația antianginoasă de bază.

Acțiunea antianginoasă a beta-blocantelor se explică prin efectul β-adrenolitic, care are, drept urmare, scăderea frecvenței cardiace, diminuarea forței contractile miocardice și diminuarea tensiunii parietale, de unde rezultă scăderea consumului de O_2 miocardic și restabilirea echilibrului aport-consum de oxigen.

Scanned with OKEN Scanner

Acțiunea antianginoasă a beta-blocantelor fiind legată de efectul lor beta-adrenolitic, ar duce la presupunerea că toate au acțiune identică, dacă se administrează în doze adecvate. Totuși, unele proprietăți farmacologice farmacochinetice și de biodisponibilitate au importanță în anumite circumstanțe clinice. Proprietățile unor beta-blocante legate de cardioselectivitate și de activitatea intrinsecă β-stimulantă sînt de interes practic.

Astfel, sînt de preferat beta-blocantele cardioselective în cazul unor bolnavi anginoși și care au asociate afecțiuni pulmonare cu tendință la bronhospasm, la anginoșii diabetici sau la cei cu arteriopatie a membrelor inferioare sau manifestări de tip Raynaud; în plus aceste grupe de beta-blocante pot fi utilizate în cazul anginoșilor cu bradicardie (reducere modestă a frecvenței cardiace) sau la cei cu un grad mic sau moderat de disfuncție ventriculară stîngă. Mulți autori preferă beta-blocantele cu activitate simpatică intrinsecă (pindololul, oxprenololul, alprenololul) la anginoșii hipertensivi, deoarece acestea realizează o scădere mai importantă a rezistențelor vasculare periferice.

Înainte de a prescrie o medicație antianginoasă cu beta-blocante, trebuie trecute în revistă contraindicațiile formale ale acestei grupe de medicamente: bradicardie excesivă, tulburările de conducere (blocurile a-v de gradul II și III), astmul bronșic și bronhopneumopatia cronică obstructivă, arteriopatiile periferice, insuficiența cardiacă latentă sau ma-

Tabelul III

Proprietățile farmacologice ale beta-blocantelor principale utilizate în terapeutică

Beta-blocant	Denumire comercială	Cardio-selectivitate	Activitate simpatic-intrinsecă	Doză (mg)	Timp de înjumătățire (h)	Excreție %
Acebutalol	Sectral	+	+	200—400	8	Bilă 65
Alprenolol	Aptine	0	⊕+	200	3	Rinichi 90
	Gubernal	0	⊕+	50	3	Rinichi 90
Atenolol	Tenormin	+	0	100	9	Rinichi 90
Butofilol	Cafide	0	+	100	8	Rinichi 65
Labetalol	Trandate	0	0	200	4	Rinichi 60
Metaxalol	Karlene	+	0	20	18	Rinichi 80
Metoprolol	Lepresor	+	0	100	4	Rinichi 95
	Beloc			200		
	Seloken			100		
	Seloken 200			200		
Nadolol	Corgard	0	0	80	20	Rinichi 75
Oxprenolol	Trasicor			80		
	Trasicor retard	0	++	160	2	Rinichi 80
Pindolol	Visken 5			15		
	Visken 15	0	+++		4	Rinichi 95
Propranolol	Avlocardyl	0	0	40—120	3	Bilă 90
Sotalol	Sotalex	0	0	80—160	16	Rinichi 80
Timolol	Betime	0	0	10	5	Rinichi 80
	Blocadren					
	Timacor					

Scanned with OKEN Scanner

nifestă, ulcerul gastroduodenal florid, diabetul insuficient controlat. Beta-blocantele sînt ineficiente sau chiar contraindicate în cazul anginei Prinzmetal, iar asocierea cu verapamilul constituie — după majoritatea părerilor — o contraindicaţie formală, efectele celor 2 droguri sumîndu-se atît sub aspectul cronotrop cît şi inotrop.

Administrate de peste două decade în tratamentul anginei de piept beta-blocantele s-au dovedit eficace în 70—80% din cazurile de angor stabil. Apariţia unor beta-blocante cu eliberare lentă a mărit şi mai mult aderenţa bolnavilor la tratament, dat fiind că se administrează o singură dată pe zi. Eficacitatea beta-blocantelor se realizează numai cînd doza administrată este cea optimă (trebuie să se realizeze o bradicardie eficientă între 50 şi 60/minut). Posologia se realizează începînd tratamentul cu doze moderate care se cresc progresiv pînă se obţine un ritm cardiac între 50 şi 60/minut în repaus şi care nu depăşeşte 80—90/minut la efort.

La întrebarea care este cel mai bun beta-blocant în terapia unui coronarian, răspunsul este: cel pe care medicul îl cunoaşte cel mai bine din experienţa sa. Unii autori au rămas credincioşi propranololului, alţii preferă beta-blocantele cu activitate simpatică intrinsecă.

La vîrstnici beta-blocantele nu sînt contraindicate, dar faptul că sînt mai puţin folosite se datoreşte unor afecţiuni întîlnite mai frecvent la vîrstnici în care ele sînt contraindicate, cum sînt: insuficienţa cardiacă, bronhopneumopatia cronică obstructivă, blocurile a-v de gradul II şi III. Datorită însă parametrilor farmacochinetici modificaţi de vîrstă, doza de beta-blocante trebuie să fie mai redusă, uneori fiind suficientă chiar 1/2 doză.

Dacă pentru cardiopatia ischemică toate beta-blocantele sînt la fel de utile, în ce priveşte reacţiile adverse pe diverse organe sau metabolisme există diferenţe între diverse beta-blocante datorită selectivităţii lor. Beta-blocantele neselective sînt, astfel, contraindicate cînd există un diabet de tip I asociat.

Dintre beta-blocantele folosite în cardiologie la vîrstnici, sînt indicate mai ales cele cardioselective fără activitate simpaticomimetică intrinsecă cum sînt: atenololul, metroprololul (Beloc), betaxololul (Kerlone), bisoprololul (Concor), toate în jumătate din dozele folosite de obicei.

Terapia combinată. Beta-blocantele se pot combina cu nitraţii cu acţiune de scurtă durată, ca şi cu nitraţii cu acţiune prelungită, constituind ceea ce s-a descris ca treapta a doua în terapia anginei de piept. De asemenea, betablocantele se pot combina cu unii antagonişti de calciu, dar asocierea cu verapamilul constituie o contraindicaţie formală. Combinaţia care pare a da rezultatele cele mai bune pare a fi beta-blocant+nifedipină.

În afara efectelor farmacodinamice care pot constitui contraindicaţii, există unele reacţii adverse, expresia directă a blocării beta-receptorilor adrenergici: bradicardie, declanşarea sau agravarea unor tulburări de conducere, demascarea unei insuficienţe cardiace latente, crize hipoglicemice, diverse manifestări neurologice — insomnie, coşmare, stări depresive, halucinaţii —, crampe musculare sau stare marcată de slăbire musculară, diverse erupţii cutanate, din care unele pot avea caracter purpuric.

Scanned with OKEN Scanner

Beta-blocantele au, de asemenea, un efect hiperlipemiant modest, dar real, realizîndu-se, în cursul terapiei de durată o creștere mai importantă a trigliceridelor și o scădere moderată a HDL-colesterolului. În practică, beta-blocantele constituie terapia de fond a HTA și a anginei de piept, iar dislipemia reprezintă un factor de risc pentru cele două boli. Dat fiind beneficiul real adus de terapia cu beta-blocante în angina de piept, ele trebuie să rămînă ca medicație de bază, cu sublinierea necesității verificării periodice a tabloului biochimic lipidic și, la nevoie, a asocieri une terapii corectoare.

În prescrierea beta-blocantelor trebuie să se țină seama de tipul lor de metabolizare și de asocierea unor suferințe renale sau hepatice. Astfel, unele beta-blocante se elimină prin rinichi, aproape nemodificate: nadololul, atenelolul, sotalolul. În cazul prescrierii acestora la cei cu suferința renală, este necesară reducerea dozelor administrate. Beta-blocantele zise lipofile au o importantă extracție hepatică, se elimină prin rinichi și au un timp de înjumătățire prelungit. În această categorie intră: propranololul, oxprenololul, metoprololul, timololul. În suferințele hepatice se impune reducerea dozelor la acest tip de beta-blocante, deoarece prin diminuarea extracției hepatice se realizează o biodisponibilitate crescută.

Unele beta-blocante trec bariera hematoencefalică (în special cele lipofile) și, în consecință, trebuie prescrise cu prudență sau evitate la persoanele cu insomnie marcată, coșmare sau stări halucinatorii. De asemenea, multe beta-blocante trec bariera feto-placentara (acebutalol, atenolol, metoprolol, propranolol, sotalol, nadolol) și, pentru moment (pînă se vor cunoaște mai exact efectele asupra fetușului), ele trebuie să fie evitate la femeia gravidă și la femeia care alăptează, deoarece trec (în plus oxprenololul și pinodololul) în laptele matern.

2. **Blocantele canalelor de calciu** reprezintă, în prezent, o clasă de medicamente de bază, care s-au impus în arsenalul terapeutic în primul rînd al cardiopatiei ischemice și, de asemenea, și al HTA. Blocantele sau antagoniștii calciului, foarte variați din punct de vedere chimic au o proprietate comună, aceea de a inhiba intrarea calciului în celula miocardică sau a mușchiului neted din peretele vascular.

Clasificarea blocantelor de calciu după structura lor chimică cuprinde:

— Derivații de dihidropiridine: *nifedipina*, nitrendipina, nisoldipina, nicardipina ș.a.

— Derivații dimetoxifenil-alchilaminici (papaverinici): *verapamilul, gallopamilul.*

— Derivații de benzotiazepină: *diltiazem.*

— Difenilpropilamin: fendilina, prenilamina, perhexilina.

— Derivați difenilpiperazinici: lidoflazina, cinarizina, fluranizina.

— Alte structuri: bepridil, benciclan.

Primele patru grupe conțin substanțele cele mai folosite în terapeutică.

În ceea ce privește efectul blocantelor de calciu este cunoscut faptul că, la nivelul miocardului Ca^{2+} este necesar pentru generarea potențialului de acțiune al celulelor din nodul sinusal și atrio-ventricular, precum și al celulelor miocardice contractile. Ca urmare, automatismul

Scanned with OKEN Scanner

sinusal este deprimat de inhibitorii calcici, dilatiazemul fiind cel mai potent, urmat de verapamil și nifedipină.

În ceea ce privește conducerea atrioventriculară aceasta este deprimată de verapamil și diltiazem, pe cînd nifedipina realizează o ușoară îmbunătățire a acesteia, probabil datorită unei acțiuni reflexe, secundare vasodilatației periferice. Acțiunea cea mai potentă pe conducerea A-V o are verapamilul.

Toți inhibitorii de calciu diminuează contractilitatea miocardică, în ordinea potenței: nifedipina, verapamilul, diltiazemul.

Toate aceste droguri produc vasodilatație sistematică. Nifedipina are un efect pansistemic, adică este și un puternic vasodilatator periferic, nu numai coronarian. Avînd un timp de înjumătățire de 4—6 ore, medicamentul trebuie administrat la 6 sau 8 ore. Biodisponibilitatea este diferită, cea mai mare este pentru nifedipină, 65% și cea mai mică pentru verapamil, 20%.

Calea de administrare comună este per orală, dozele efective fiind pentru nifedipină 30—120 mg/24 ore, 240—480 mg/24 ore pentru verapamil și 180—360 mg/24 ore pentru diltiazem, 160—360 mg pentru bepridil.

Tabelul IV

Clasificarea principalilor antagoniști calcici

Clasificarea ISFC — 1986	Clasificarea Godfraind și colab. — 1986	Clasificarea O.M.S. — 1987
Antagoniști calcici A. *Marcat specifici pentru canalele calcice voltaj-dependente:* Dihidropiridinele (DHP), nifedipina, verapamil, diltiazem, gallopamil B 1. *Antagoniști calcici mai puțin specifici și care interacționează cu situs-urile DHP:* a. antagoniști calcico-sodici: bepridil, tiapamil, lidoflazine b. flunarazina, cinnarazina 2. *Antagoniști calcici mai puțin specifici, dar care nu interacționează cu situs-urile pentru DHP:* prenilamină, perhexilină C. *Alt situs de acțiune principal, activitate antagonistă calcică accesorie:* clorpromazina	Blocanți ai intrării calciului I A. *Selectivi pentru canalul Ca^{2+} lent miocardic:* verapamil, nifedipină, diltiazem, gallopamil I B. *Selectivi vascular, dar fără efect miocardic:* flunarazina, cinnarazina II A. *Blocanți calcico-sodici:* prenilamina, perhexilina II B. *Alt situs principal de acțiune*	Antagoniști calcici 1. *Selectivi pentru canalele lente:* verapamil, nifedipină, diltiazem, gallopamil 2. *Neselectivi pentru canalele lente:* a. Difenilpiperazina (cinnarazina, flunarazina) b. prenilamina c. Alții: perhexilina, bepridil

Scanned with OKEN Scanner

Tabelul V

Clasificarea clinică a antagoniștilor calcici

Tipul 1

Antagoniști calcici cu efecte cardiace și vasculare:

— Verapamil
— Diltiazem
— Gallopamil

Tipul 2

Antagoniști calcici cu efecte predominant vasculare:

— Nisoldipina
— Nifedipina
— Nicardipina
— Nitrendipina
— Nimodipina

Tipul 3

Antagoniști calcici cu efecte vasculare selective:

— Cinnarazina
— Flunarazina

Tipul 4

Antagoniști calcici cu profil farmacologic complex:

— Bepridil
— Lidoflazina
— Perhexilina

Pentru verapamil există și preparate ce pot fi administrate i.v.; astfel de preparate există și pentru diltiazem. Calea parenterală, intravenoasă este rezervată acceselor de angor foarte severe și prelungite. Verapamilul în special, dar în oarecare măsură și diltiazemul, se mai utilizează pentru tratamentul unor aritmii. Unii autori disting din punct de vedere practic-terapeutic două grupe de blocanți ai Ca^{2+}: unii cum sînt nifedipina, nisoldipina au acțiune predominant pe vase și pe coronare și alții ca verapamilul și diltiazemul care au predominant un efect inotrop negativ, avînd și o acțiune antiaritmică.

Nifedipina este comercializată sub diferite denumiri: Adalat, Procardia, sub formă de capsule de 10 mg, Corinfar, Nifedipina sub formă de drajeuri 10 mg. Este utilizată în toate formele de angină pectorală, indicația majoră fiind însă în angina cu mecanism patogenic principal spasmul coronarian. Deci, în ordinea indicațiilor: angina Prinzmetal, angorul instabil, angina de repaus, angina de efort (cînd se presupune suprapunerea spasmului) și angina de efort care nu mai răspunde la nitrați și/sau beta-blocante.

Mecanismul de acțiune al nifedipinei constă în reducerea nevoii de O_2 a miocardului prin dilatarea arterelor periferice (reduce tensiunea peretelui ventricular stîng) și creșterea aportului de O_2 la miocard prin inhibarea coronaroconstricției.

Doza terapeutică de nifedipină variază între 20 și 60 mg/24 ore, doza medie fiind de 30 mg nifedipină. Drogul are efect vasodilatator

Scanned with OKEN Scanner

coronarian, dar și sistemic, ceea ce impune un control atent și periodic al TA; în asocierea cu beta-blocante poate apărea o hipotensiune excesivă și eventual colaps cardiovascular.

În cursul terapiei cu nifedipină pot apărea o serie de reacții adverse la 5—10% din cazuri, cum ar fi: edeme periferice (efect al vasodilatației), foarte rar demascarea unei insuficiențe cardiace latente, uneori exacerbarea crizelor anginoase (prin hipotensiune importantă generată de drog sau ca urmare a suprimării terapiei cu beta-blocante) amețeli, astenie, cefalee, congestia feței, crampe musculare, prurit.

La vîrstnici, antagoniștii calciului sînt utili dar se va avea în vedere că există două grupe: cei de tipul verapamilului care scad conducerea A-V și deci frecvența cardiacă și cei de tipul nifedipinei, la care frecvența cardiacă poate chiar crește. De aceea numai cei din ultima grupă pot fi asociați cu beta-blocantele.

Tabelul VI

Proprietățile farmacocinetice ale principalilor inhibitori calcici curent utilizați în terapeutică

Blocantul calcic	Denumirea comercială	Biodisponibilitate % din doză	Concentrația vîrf plasmatică (ore)	Timp de înjumătățire (ore)	Concentrația plasmatică terapeutică (ng/ml)
Nifedipină	Adalat Procardia	30—70	1/2—1 1/2	6—11	25—100
Verapamil	Corinfar Nifedipină Isoptin	10—20	1—2	4—8	100—400
Diltiazem	Calan Tildiem	20—70	3—4	4—6	100—200
Bepridil	Cardizem Cordium	60	2	7—30	400—800

Tabelul VII

Proprietățile farmacodinamice ale principalilor inhibitori calcici curent utilizați în terapeutică

Blocantul calcic	Dozele medii terapeutice (mg)	Efect inotrop	Efect dromotrop	Efect cronotrop	Efect antiaritmic	Debit cardiac	Presiune VS telediastolică	Consum miocardiv O_2	Presiune arterială medie	Rezistențe vasculare periferice
Nifedipina	30—60	±	0	↗	0	↗↗	0	↙	↙↙	↙↙
Verapamil	160—240	+	+++	↙↙	+++	↓↑	↗	↙↙	↙↙	↙↙
Diltiazem	180—360	±	++	↙	?	↗↗	↓↑	↙	↙	↙
Bepridil	160—360	±	++	↙	+?	↗	0↓	↙	↙	↙

Scanned with OKEN Scanner

Nifedipina poate fi asociată cu digitalice, nitrați și beta-blocante. Ultima asociere impune a ține seama de frecvența cardiacă, de nivelul TA și de starea inotropismului cardiac.

În cazul asocierii cu digitalicele, se va ține seama că nifedipina crește nivelul sanguin al digoxinei, ceea ce impune determinarea periodică a digoxinemiei.

Unii derivați de dihidropiridine, din generația a doua, cum sînt nitrendipina și mai ales nisoldipina (Baymcard) au o vasoselectivitate mai mare (dilată în primul rînd coronarele) și un timp de înjumătățire mai lung (10—14 ore) care permite folosirea unei doze unice pe zi (10 mg).

Verapamilul (Isoptin, Calan) determină o vasodilatație marcată atît coronariană cît și periferică, de unde rezultă indicația sa majoră în angina vasospastică, dar și în HTA. Pe lîngă efectul său excelent în angina vasospastică (tip Prinzmetal), verapamilul este indicat în angina instabilă, unde componenta vasospastică este adesea importantă, ca și în angina de efort care adesea asociază și ea vasospasm coronarian. În mecanismul de acțiune al verapamilului (ca și al diltiazemului) participă două elemente:

— Reducerea nevoii de O_2 a miocardului prin: scăderea frecvenței cardiace, reducerea contractilității ventriculare și a tensiunii peretelui ventricular.

— Creșterea aportului de O_2 la miocard prin: inhibarea coronaroconstricției și influențarea favorabilă a timpului de umplere diastolică a ventriculului stîng. Asocierea verapamil-beta-blocante este formal contraindicată, dat fiind cumularea efectelor negative a celor două droguri — deprimarea inotropismului cardiac și a conducerii atrioventriculare.

Contraindicațiile majore ale utilizării verapamilului sînt: boala nodului sinusal, tulburările de conducere AV — blocurile de gradul II și III, hipotensiunea arterială și disfuncția VS evidentă, cu o FE$\leqslant$30%.

Reacțiile adverse la verapamil sînt în proporție ceva mai mică decît pentru nifedipină. Astfel, s-a semnalat: hipotensiune în circa 3% din cazuri; edeme periferice sub 2%; insuficiență cardiacă congestivă sau EPA sub 1% din cazuri; bradicardie marcată (sub 50/min) în circa 1%; ameteli, cefalee în 5% din cazuri.

La unii pacienți, și în special la cei cu o suferință miocardică importantă sau cu cardiomiopatie s-a semnalat, pe lîngă bradicardie sinusală marcată, apariția, uneori, a unui bloc sau opriri sinusale, hipotensiune severă, edem pulmonar acut, apariția unui bloc AV de gradul I adesea cu tendință rapidă de progresare spre blocul de gradul II sau III. O atenție deosebită trebuie acordată pacienților care au hipoxemie severă secundară unor suferințe pulmonare cronice, deoarece aceștia sînt adesea predispuși la tulburări complexe de ritm, în special tahicardie atrială multifocală.

La această grupă de bolnavi, utilizarea verapamilului impune o supraveghere riguroasă, deoarece, prin vasodilatația arteriolară pulmonară, se pot produce alterări ale raportului ventilație-perfuzie, antrenînd o scădere marcată a PaO_2. Efecte similare s-au observat la toate blocantele calcice.

Verapamilul determină o creștere a enzimelor serice hepatice, ceea ce impune monitorizarea funcției hepatice în cursul terapiei cu acest

Scanned with OKEN Scanner

drog. Asemenea nifedipinei, și verapamilului crește biodisponibilitatea digoxinei, impunînd determinarea periodică a digoxinemiei.

Verapamilul sub formă injectabilă constituie o indicație majoră în suprimarea tahicardiilor paroxistice supraventriculare.

Diltiazemul (Tildiem, Cardizem) se folosește în angina pectorală în doză zilnică de 180—360 mg/24 ore; de obicei, se începe cu o doză de 30 mg×4/24 ore și se crește doza progresiv pînă la 90 mg×4/24 ore.

Dată fiind acțiunea sa vasodilatatoare coronariană, diltiazemul este indicat în special în angina vasospastică. Acțiunea sa vasodilatatoare sistemică este mai puțin marcată, dar acest efect cuplîndu-se cu cel bradicardizant determină o diminuare a consumului de O_2 miocardic, de unde utilizarea sa și în angorul de efort.

Deoarece diltiazemul determină o scădere a conducerii sinoatriale, ca și a conducerii atrioventriculare, el poate genera importante tulburări de conducere, de unde și o mare atenție la combinarea diltiazem + beta-blocante, diltiazem + digitalice. Drogul poate preveni spasmul coronarian declanșat de maleatul de ergonovină. De remarcat că efectul său inotrop negativ este puțin marcat, iar debitul cardiac, presiunea telediastolică ventriculară stîngă și fracția de ejecție nu sînt influențate.

Diltiazemul este indicat, în primul rînd, în angina vasospastică, în angorul instabil, dar și în angorul de efort, în special la pacienții care nu tolerează nitriții sau beta-blocantele.

Diltiazemul este contraindicat la pacienții cu boala nodului sinusal, la cei cu hipotensiune marcată sau la cei cu bloc AV gradul II sau III. Deși nu exercită un efect inotrop negativ, trebuie administrat cu prudență la bolnavii cu insuficiență cardiacă latentă sau la cei cu disfuncție VS evidentă. Bolnavii cu afecțiuni hepatice sau renale, trebuie special supravegheați, deoarece drogul este metabolizat în ficat și excretat renal.

În cursul terapiei cu diltiazem s-au semnalat și unele reacții adverse cum ar fi: bradicardie și hipotensiune marcată, ce pot merge la sincopă, ameteli, cefalee, uneori insomnie, stări confuzionale sau halucinații, arsuri epigastrice, vărsături, diaree sau constipație. La pacienții la care există un oarecare grad de disfuncție VS și/sau unele anomalii de conducere, au fost semnalate perioade de asistolă.

Terapia asociată. Diltiazemul se poate asocia cu alți agenți antianginoși cum ar fi: derivații nitrați, beta-blocante. Asocierea cu beta-blocante ca și în cazul verapamilului impune un control riguros.

Gallopamilul (Procorum), înrudit cu Verapamilul, își exercită acțiunea antiischemică prin realizarea unui consum mai redus de O_2 asociat cu ameliorarea fluxului coronarian obținută printr-o dilatare atît suprastenotică cît și substenotică (neobservată la nitrați) a segmentului coronarian. El ameliorează notabil microperfuzia și crește fracția de ejecție regională în zonele parietale ischemiate. Se administrează sub formă de comprimate a 25 sau 50 mg, în doză de 75—150—200 mg/24 ore. Contraindicațiile și reacțiile adverse sînt aceleași ca la verapamil.

Pentru medicul practician se pun două probleme majore și anume: alegerea blocantului de calciu și supravegherea bolnavilor tratați cu blocantul respectiv.

Scanned with OKEN Scanner

Alegerea blocantului depinde de forma de angină a bolnavului, deoarece în angina Prinzmetal spasmul coronarian este elementul etiopatogenic de bază, în angina instabilă spasmul intervine și el în mare măsură, în cel puțin 50% din cazuri, iar în angina de efort, comună, contribuția sa nu se poate nega, dar este mai modestă. Blocantele de calciu au indicație majoră în orice angină vasospastică și în primul rînd în angina Prinzmetal. Oricare din blocantele de calciu pot fi utilizate, dar nifedipina și diltiazemul sînt eficiente în peste 90% din cazuri, iar verapamilul în circa 85% din cazuri. Este cunoscut faptul că un pacient poate să nu răspundă la o clasa de blocante calcice și să răspundă bine la alta. În concluzie, oricare din cele 3—4 blocante calcice disponibile pot fi folosite în diverse forme de angină pectorală. Angorul instabil comportă însă probleme terapeutice speciale, în condiții de spitalizare.

Pe lîngă blocantele propriu-zise ale canalelor lente de Ca^{2+} (antagoniștii Ca^{2+}) mai există o grupă de blocante cu precădere ai Ca^{2+} intrat deja în celula musculară netedă și fixat pe o proteină fixatoare de Ca^{2+}, calmodulina, care este cel mai important receptor intracelular al Ca^{++} (antagoniștii calmodulinei). Inhibarea calmodulinei are ca efect final relaxarea și împiedicarea contracției celulelor musculare, care poate duce printre altele la spasme coronariene (fig. 4).

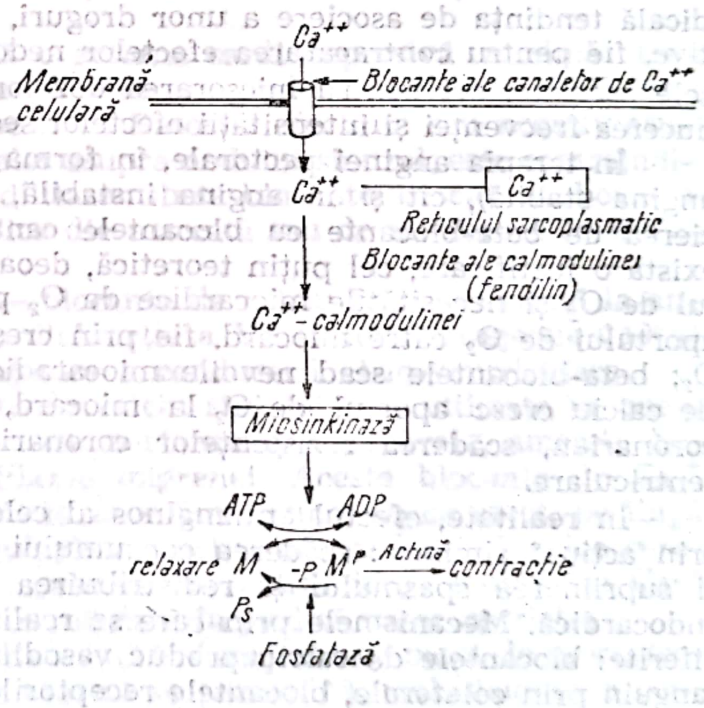


Fig. 4. — Reglarea Ca^{2+} în celula musculară netedă. Calciul care intră în celulă prin canalele lente ale membranei celulare sau este eliberat intracelular din reticulul sarcoplasmic este fixat de calmodulină. Complexul Ca^{2+} — calmodulină activează miozinkinaza, care produce prin fosforilarea miozinei (M) contracția. Are loc o interacțiune între actina și miozina fosforilată (M^2). Dacă miozina este defosforilată (—P), musculatura netedă se relaxează (P_i=fosfor anorganic).

Din grupa antagoniștilor calmodulinei, care posedă, de altfel, și o acțiune blocantă pe canalele lente de la Ca^{2+}, fac parte fendilina, prenilamina, flunarizona, bepridilul și perhexilina. Cea mai potentă din acest grup pare să fie fendilina (Sensit) care poate fi folosită în terapia de durată a cardiopatiei ischemice. Acțiunea ei se instalează lent, dar este mai prelungită decît a altor antagoniști ai Ca^{2+}. Fendilina este indicată în angina pectorală stabilă, cu deosebire la vîrstnici.

Există în prezent tendința de a se înlocui, în terapia anginei de efort, beta-blocantele sau asociația betablocante+nitrați cu blocante de

Scanned with OKEN Scanner

calciu. Totuși, eficiența terapiei cu beta-blocante+nitrați în angina de efort este de aprox. 80%, pe cînd eficiența terapiei cu blocante calcice este de 60—80%. Așadar terapia cu blocante calcice trebuie să fie rezervată cazurilor care nu tolerează nitrații și beta-blocantele sau cazurilor care nu mai răspund la această terapie.

Supravegherea unui pacient sub terapie cu blocante calcice presupune o explorare clinică, electrocardiografică și biologică. Se va urmări frecvența cardiacă, apariția simptomelor și semnelor chiar fruste, de insuficiență cardiacă și, în primul rînd, dispneea de efort și edemele. Acestea din urmă nu sînt totdeauna de cauză cardiacă, ci pot ține de vasodilatație determinată de drog.

Urmărirea ECG este, de asemenea, necesară pentru a depista apariția unor eventuale tulburări în automatismul sinuzal, în conducerea A—V, apariția unor tulburări de repolarizare sau alungirea intervalului Q—T, ce poate prevesti un atac de torsada vîrfului.

De asemenea se impune și o supraveghere biologică, practicîndu-se periodic examene ce investighează funcția hepatică și renală — transaminaze, uree, creatinină, urină, urobilinogen, ca și ionograma serică și urinară, mai ales dacă pacienții respectivi iau în mod cronic diuretice.

Asocierea beta-blocante — blocante calcice. Există în practica medicală tendința de asociere a unor droguri, fie datorită efectelor lor additive, fie pentru contracararea efectelor nedorite a unuia din medicamentele asociate, ori pentru micșorarea dozelor fiecăruia din droguri și reducerea frecvenței și intensității efectelor secundare.

În terapia anginei pectorale, în forma comună (angina de efort sau angina stabilă), cît și în angina instabilă, mulți medici utilizează asocierea de beta-blocante cu blocantele canalelor de calciu. Aparent ar exista o justificare, cel puțin teoretică, deoarece dezechilibrul între aportul de O_2 și necesitățile miocardice de O_2 poate rezulta fie din scăderea aportului de O_2 către miocard, fie prin creșterea nevoilor miocardice de O_2; beta-blocantele scad nevoile miocaradice în O_2, pe cînd blocantele de calciu cresc aportul de O_2 la miocard, prin suprimarea spasmului coronarian, scăderea rezistențelor coronariene și ameliorarea relaxării ventriculare.

În realitate, efectul antianginos al celor două droguri se realizează prin acțiuni similare: scăderea consumului miocardic de O_2; prevenirea și suprimarea spasmului și redistribuirea sîngelui spre regiunea subendocardică. Mecanismele prin care se realizează aceste acțiuni sînt însă diferite: blocantele de calciu produc vasodilatație prin creșterea fluxului sanguin prin colaterale, blocantele receptorilor β — adrenergici prin creșterea timpului de perfuzie miocardică; blocantele de calciu — efect vasodilatator direct, beta-blocantele indirect prin modificarea gradientelor transstenotice.

Se acceptă de autorii care practică asocierea celor două tipuri de medicamente, că efectele antianginoase ale acestora ar fi sinergice și ar crește, astfel, efectul lor terapeutic. Această asociere este îndeosebi eficace în angina pectorală instabilă.

Se știe că efectul vasodilatator al blocantelor calcice determină în grade variate, în funcție de drogul utilizat, în mod reflex tahicardie, ce

Scanned with OKEN Scanner

amplifică consumul de O_2 miocardic; acest efect nedorit este însă contracarat de beta-blocante. Pe de altă parte beta-blocantele agravează vasospasmul coronarian, efect ce este contracarat de blocantele calcice.

În practica medicală s-au remarcat unele efecte nedorite în cazul asocierii blocante calcice — beta-blocante, care rezultă din efectul inotrop negativ atît al blocantelor calcice, cît și al beta-blocantelor (prin scăderea cAMP din miocite), ca și din efectul cronotrop negativ al acestora.

Totuși, efectele benefice ale acestei asocieri, sînt reale, în sensul că frecvența acceselor anginoase diminuează evident, iar toleranța la efort crește. Aceste rezultate au fost însă constatate la subiecții anginoși, dar cu o funcție bună VS (fracție de ejecție >40%) și fără tulburări de conducere.

Unii autori cred că efectele similare se pot obține prin creșterea dozei și utilizarea unui singur tip de medicament (beta-blocant sau un blocant de calciu).

Este de evitat această asociere la anginoșii care au tulburări de conducere sau o disfuncție ventriculară stîngă (fracție de ejecție <30%), deoarece, după un timp, pot apărea simptome ce pot impune oprirea unei astfel de terapii: bradiaritmii, hipotensiune arterială, diverse grade de bloc AV și mai ales simptome și semne de insuficiență ventriculară stîngă.

Diltiazemul, deși exercită o acțiune cardiodepresivă minimă, trebuie evitat la anginoșii care au un oarecare grad de disfuncție a VS, singur sau în asociere cu beta-blocantul. Datorită efectului său negativ asupra conducerii cardiace și mai ales asupra nodului sinuzal, este contraindicată, de asemenea, asocierea diltiazem-beta-blocante în caz de boală a nodului sinusal, în caz de bradicardie marcată sau de alterare a conducerii atrioventriculare.

Asocierea beta-blocante — blocante de calciu trebuie evitată la anginoșii cu un oarecare grad de disfuncție a VS (fracție de ejecție <40%) sau cu bradiaritmii, ori o stînjenire a conducerii atrio-ventriculare.

În prezent, unele blocante de calciu sînt tot mai utilizate în unele afecțiuni neurologice: tulburări ale performanței cerebrale, amețeli, hemoragii subarahnoidiene, profilaxia migrenei. Aceste blocante de Ca^{2+} active neurologic, al căror prototip este flunarizina, au ca efect, pe lîngă vasodilatația și o protecție celulară împotriva proceselor ischemice cerebrale (van Zwieten). Protejînd celulele de pătrunderea ionilor de Ca^{2+} ele blochează totodată excesul de calciu și împiedică vasoconstricția.

Din arsenalul terapeutic mai vechi al anginei de piept de efort, trebuie menționate amiodarona, maleatul de perhexină, molsidamina și controversata terapie anticoagulantă.

3. **Amiodarona** (Cordarone), drog relativ larg utilizat în prezent ca antiaritmic, s-a impus mai ales în formele de angină de piept însoțită de tulburări de ritm severe.

Medicamentul acționează prin inhibarea receptorilor α- și β-adrenergici, ceea ce are ca efect rărirea frecvenței cardiace, concomitent cu diminuarea rezistențelor totale arteriale periferice. În dozele în care se folosește în terapeutică efectul deprimant asupra inotropismului cardiac este de obicei absent. Dat fiind că are un timp de înjumătățire mare,

Scanned with OKEN Scanner

aproximativ 28 zile, efectul său în administrarea per os devine evident după un timp de latență de aproximativ o săptămînă, ceea ce impune o doză de atac de 600 mg/24 ore, timp de 7—10 zile, după care doza se scade progresiv, rămînînd la o doză de întreținere de 200—300 mg/zi.

Amidarona are o serie de reacții adverse, unele din acestea severe, și care apar mai ales după o terapie de durată. Printre acestea menționăm: depunerile corneene, care în general sînt reversibile după oprirea medicației; eritemul de fotosensibilizare care dispare odată cu sistarea terapiei; complicații tiroidiene, fie în sensul hipertiroidiei, fie al hipotiroidiei; complicații neurologice: manifestări de tip neuropatie periferică sau tremurături; complicații pulmonare manifestate mai ales sub forma fibrozei pulmonare; complicații hepatice ce pot merge pînă la ciroză, insuficiență hepatică ireversibilă și deces.

Medicamentul este activ în 2/3 din cazuri de angină pectorală. Este eficient și în multe din cazurile de angor Prinzmetal sau de angor instabil, cînd se administrează în perfuzie intravenoasă în doză totală de 10—15 mg/kilocorp.

4. **Maleatul de perhexilină.** În urmă cu o decadă, maleatul de perhexelină (Pexid) a fost folosit mai ales în formele severe de angor. Entuziasmul inițial a fost temperat prin apariția unor reacții adverse, din care unele cu oarecare severitate: scădere importantă în greutate, interferare cu metabolismul glucidic și un grad de hepatotoxicitate. În prezent, drogul este din ce în ce mai puțin folosit și se utilizează numai în cazurile de angină pectorală, care nu răspund la terapia comună sau cînd sînt contraindicații pentru aceasta.

Medicamentul se administrează în doza medie de 200—300 mg/zi; ar avea un efect antianginos printr-o acțiune similară inhibitorilor calcici.

5. **Molsidomina** este un drog cu efect antianginos, cap de serie din clasa sydnoniminelor. Este folosit sub numele de Corvaton, în comprimate de 2 mg, în doză zilnică de 4—6 mg. Poate fi utilizat în urgențe și pe cale per linguală.

Cercetările experimentale și clinice au arătat că molsidomina produce relaxarea musculaturii netede din peretele vaselor, atît celor venoase, cît și arteriale. De aici rezultă o scădere a presarcinii și un consum miocardic de O_2 mai redus. În plus, se realizează, pe lîngă vasodilatație coronariană, și o redistribuire a sîngelui în favoarea straturilor subendocardice. Prin cercetări experimentale s-a demonstrat că efectul său vasodilatator nu se realizează prin intermediul canalelor lente de calciu și nici prin intermediul sistemului nervos simpatic sau parasimpatic; se acceptă ideea intervenției prin sistemul prostaglandinelor.

Ca reacții adverse s-au notat: scăderea moderată a TA, uneori cefalee de scurtă durată și în special la începutul terapiei. Molsidomina este indicată în angorul de efort, ca și în unele forme de angor instabil. Se poate asocia cu beta-blocantele. Se va evita tripla asociere: inhibitorii calcici, în special nifedipina, beta-blocante și molsidomină, deoarece efectul hipotensor al acestor droguri se sumează și se poate produce o prăbușire tensională cu aspect de șoc-colaps.

6. **Anticoagulantele** nu sînt indicate în prezent în terapia anginei de piept comune, de efort. În schimb reprezintă o medicație de primă intenție, alături de repaus și oxigenoterapie, în angorul instabil.

Scanned with OKEN Scanner

V. ANGIOPLASTIA CORONARIANĂ TRANSLUMINALĂ PERCUTANTĂ

Angioplastia coronariană transluminală percutantă (ACTP) s-a răspîndit rapid în 10 ani de la introducerea sa în practica medicală de către Grüntzig, devenind o modalitate importantă și eficientă de tratament a insuficienței coronariene (vezi capitolul „Cardiologia intervențională").

Inițial, ACTP era rezervată cazurilor cu leziuni coronariene stenozante monotronculare și proximale, dar în ultimul timp se utilizează și în cazurile cu stenoze multiple. Prin această tehnică se realizează o comprimare a plăcii de aterom, apoi o ruptură și tasarea acesteia, urmată de cicatrizarea ulterioară și lărgirea diametrului vasului. În prezent, experiența acumulată a permis o codificare exactă a criteriilor de selecție. Metoda ACTP este rezervată coronarienilor anginoși care nu răspund la tratamentul medical și care au una sau mai multe stenoze coronariene proximale strînse și nedepășind 15 mm în lungime. Leziunile stenozante nu trebuie să fie excentrice și/sau calcificate, iar patul vascular în „aval" să fie de bună calitate. Înainte de angioplastie este nevoie de un bilanț cardiologic care constă, pe lîngă examen clinic și ECG, în angiogramă coronariană de dată recentă (sub o lună), scintigrafie miocardică de efort cu Tl-201 și ventriculografia izotopică cu Tc 99 m pentru determinarea fracțiilor de ejecție globală și regională.

Angioplastia se realizează pe bolnavi spitalizați în servicii de explorare invazivă și în apropierea unui serviciu de chirurgie cardiovasculară, pentru a se putea interveni chirurgical în caz de nevoie.

În cursul angioplastiei pot apărea o serie de complicații, cum ar fi spasmul, tromboza coronariană sau chiar disecția vasului.

După practicarea angioplastiei, bolnavul este urmărit cîteva zile (de regulă, 3—4 zile) în unitatea de îngrijire a coronarienilor, unde i se administrează derivați nitrați, inhibitori de calciu și antiagregante plachetare (aspirină).

Angioplastia coronariană este o tehnică care s-a impus, fiind eficientă în 2/3 din cazuri și în 1/4 din cazuri poate constitui o alternativă la chirurgia coronariană, fiind mai puțin oneroasă. În 15—30% din cazuri se remarcă recidive, care, însă, se speră să devină mai reduse, odată cu experiența echipei ce realizează tehnica, odată cu ameliorarea materialului.

În prezent indicațiile ACTP sînt din ce în ce mai numeroase, atît în angina de efort, cît, mai ales, în diversele forme de angină instabilă și constituind o alternativă, de multe ori de preferat, la pontajul aorto-coronarian.

BIBLIOGRAFIE SELECTIVĂ

1. AIZAWA T., OGASAWARA K., NAKAMURA F. et all. — Am. J. Cardiol., 1989; 63: 75J—79J.
2. AKINS C. W., BLOCK P. C. — Am. J. Cardiol., 1984; 53: 108C—111C.
3. Antiplatelet Triallist's Collaboration — Br. Med. J., 1988; 296: 320—31.

Scanned with OKEN Scanner

4. ARNTZENIUS A. C., KROMHOUT D., BARTH J. D. et all. — N. Engl. J. Med., 1985; 312: 805—11.
5. BONOW R. O., BACHARACH S. L., GREEN M. V. et all. — Am. J. Cardiol., 1988; 60: 778—83.
6. BRAUNWALD E., SOBEL B. — Coronary blood flow and myocardial ischemia. În „Heart Disease. A textbook of cardiovascular Medicine". Ed. Braunwald E. W. B. Saunders Company, Philadelphia 1988, pag. 1191.
7. BRUCE R. A., De ROUEN T. A., HOSSACK K. F. et all. — Am. J. Cardiol., 1980; 46: 371—8.
8. BUJA L. M., WILLERSON J. T. — Am. J. Cardiol., 1981; 47: 343—56.
9. CAPONE G. J., MAYER B. B., WOLFF N. M. — Circulation, 1984; 70 (Suppl. II): II-415.
10. CASTELLI W. P. — Am. J. Cardiol., 1984; 76: 4.
11. CHERRIER F. — Rev. Prat., 1984; 34: 1469—81.
12. CHIERCHIA S., LAZZARI M., SIMONETTI I. et all. — Herz, 1980; 5: 189—97.
13. CHOBANIAN A. V. — Acquis. Nouv. Pathol. Cardiovasc., 1984; 26: 247—74.
14. COHN P. F. — Am. J. Med., 1986; 81 (Suppl. 4 A): 2—6.
15. COLTART D. J. and SIGNY M. — Am. J. Cardiol., 1989; 63: 34 J—39 J.
16. Coronary Drug Project Research Group — J. Chron. Dis., 1976; 29: 625.
17. COWLEY M. J., DORROS G., KELSEY F. S. et all. — Am. J. Cardiol., 1984; 53: 22—26.
18. COWLEY M. J., DORROS G., KELSEY S. F. et all. — Am. J. Cardiol., 1984; 53: 126.
19. DALE J., LANDMARK K. H., MYHRE E. — Am. Heart J., 1983; 105: 103—108.
20. DAVIES M. J., THOMAS A. C. — N. Engl. J. Med., 1984; 310: 1137—40.
21. DEANFIELD J. E., SHEA M., RIRIERO P. et al. — Am. J. Cardiol., 1984; 54: 1195—1200.
22. De GAETANO G., CERLETTI C., DEJANA E. et all. — Drugs, 1986; 31: 517—49.
23. DEMOULIN J. C., BERTHOLET M., CHEVIGNE M. et all. — Br. Heart J., 1981; 46: 320—4.
24. DIMSDALE J. E., HACKETT T. P., HUTTER A. M. et all. — Am. J. Cardiol., 1978; 42: 583—6.
25. DISTANTE A., PICANO E., ROVAI D. et all. — Circulation, 1983; 68(III); 256 (abstract).
26. DISTANTE A., ROVAI D., PICANO E. et all. — Am. Heart J., 1984; 108: 440—6.
27. DORROS G., STERTZER S. H., COWLEY M. J. et all. — Am. J. Cardiol., 1984; 53: 126—30.
28. ELZ J. S., PANAGIOTOPOULOS S. NAYLER W. G. — Am. J. Cardiol., 1989; 63: 7E—13E.
29. ENGLER R. L. — Am. J. Cardiol., 1989; 63: 19E—23E.
30. EPSTEIN S. E., QUYYUMI A. A., BONOW R. O. — N. Engl. J. Med., 1988; 318: 1038—43.
31. European Coronary Surgery Study Group — Lancet, 1982; 2: 1173—80.
32. FITZGERALD G. A., OATES J. A., HAWIGER J. et all. — J. Clin. Invest., 1983; 71: 676—88.
33. FITZGERALD D. J., ROY L., ROBERTSON R. M. et al. — Circulation, 1984; 70: 297—30.
34. FRUCHART H. — Rev. Prat., 1986; 36: 93—98.
35. FRYDMAN A. M., CHAPELLE P. H., DIEKMANN H. et all. — Am. J. Cardiol., 1989; 63: 25 J—33 J.
36. FUCHS J., WEINBERGER J., ROTENBERG Z. et all. — Am. Heart J., 1984; 108: 435—9.
37. FURCHGOTT R. F. — Circulation, Res., 1983; 53: 557—73.
38. GHERASIM L., CINTEZĂ M. — Fiziopatologia circulației coronariene. În: „Fiziologia și fiziopatologia hemodinamicii", sub red. I. Teodorescu-Exarcu — Ed. Med., Buc., 1985, p. 1036.
39. GHERASIM L., DIMULESCU D. — Med. Internă, 1988, 40, 111.
40. GHERASIM L., CINTEZĂ M. — Medicina Internă, 1990, 42, 112.
41. GILLUM R. F., FOLSEM AR., BLACKBURN H. — Am. J. Med., 1984; 76: 1055—65.
42. GORDON T., KAGAN A., GARCIA-PALMIERI M. et all. — Circulation, 1981; 63: 500—15.

Scanned with OKEN Scanner

CAPITOLUL XXXII

ANGINA INSTABILĂ

A. MIHAIL

DEFINIȚIE

Angina instabilă este un sindrom clinic caracterizat prin debutul recent sau prin schimbarea „patternului" anginei (angină la care durerea devine crescendo sau angină la care manifestările dureroase survin și în repaus). Ea reprezintă o suferință coronariană de cauză multifactorială, cu mecanisme fiziopatologice variate și adesea multiple, intervenind în asociere și în secvențe variate la același bolnav în cursul evoluției unui atac ischemic.

Realitatea anginei instabile ca un sindrom clinic bine definit între angina pectorală stabilă, de efort și infarctul acut de miocard a fost intuită de peste 45 de ani de către B. Theodorescu. Ulterior, realitatea sindromului a fost unanim acceptată, dar denumirea sa a suferit schimbări numeroase. „Iminența de infarct" a fost printre primii termeni clinici care au definit sindromul, avînd în vedere relativa frecvență a constituirii unei necroze miocardice acute după o perioadă scurtă de iminență de infarct. Alți termeni care au făcut epocă la un moment dat, fără să fie mai precișI și mai sugestivi au fost: preinfarct, sindrom intermediar, insuficiență coronariană acută, infarct miocardic iminent. Termenul de angină instabilă, formulat de peste 15 ani, este cel mai utilizat în literatura cardiologică și este practic unanim acceptat, dar nu se deosebește în mod esențial în conținut de ceea ce a definit magistral B. Theodorescu ca „iminență de infarct".

Unii autori, relativ puțini, contestă existența anginei instabile ca unitate nosologică între angina de piept și infarctul acut de miocard și o încadrează printre formele clinice particulare ale anginei.

TABLOU CLINIC

Modalitățile clinice de prezentare a anginei instabile rezultă din prezentarea conceptului, a definiției anginei instabile.

1. Astfel, unii bolnavi se prezintă ca angină cu debut recent (mai puțin de 1 lună) sau ca un prim acces de angor („angor de novo"). Carac-

Scanned with OKEN Scanner

terele clinice ale accesului anginos sînt cele clasice și numai în cazuri rare au un aspect mai degradat. Rezultă astfel că orice angină debutantă și în mod deosebit primul acces de angor, trebuie considerate ca o manifestare de ischemie miocardică ce îmbracă caracter de urgență, deoarece niciodată nu se poate prevedea modul de evoluție — spre o angină comună, stabilă, sau spre un infarct de miocard acut. Astfel de cazuri se impun a fi internate de urgență într-o unitate de îngrijire a coronarienilor.

În situația cînd un anginos cunoscut, după ani sau luni de completă acalmie, descrie reapariția acceselor anginoase, această eventualitate trebuie considerată de asemenea ca un „angor de novo" și tratată corespunzător.

2. O altă modalitate clinică a anginei instabile se prezintă ca o modificare a caracterelor acceselor anginoase, a „pattern-ului" anginei. Este vorba deci de un coronarian cunoscut, la care după ani și luni de evoluție, accesele fie că devin de intensitate din ce în ce mai mare (angor crescendo), fie că accesele devin din ce în ce mai frecvente (angor cu repetiție), pentru ca la un moment dat bolnavul să intre dintr-un acces în altul (stare de rău anginos); de subliniat că accesele nu numai că devin mai frecvente și mai intense, dar nitroglicerina și derivații săi se dovedesc cu un efect minim sau nu mai sînt eficace.

În unele situații, durerea apare de o intensitate particulară, durata sa depășind 30 de minute, ceea ce impune diagnosticul de prezumție de infarct miocardic acut, care nu se confirmă însă prin datele electrocardiografice și enzimatice. Într-o astfel de eventualitate, unii autori folosesc termenii de sindrom intermediar sau de insuficiență coronariană acută (Kraus).

3. O altă modalitate clinică privește pe acei coronarieni la care accesele anginoase apar în repaus. Se pot distinge două circumstanțe în care apare angina în repaus. Una privește pe bolnavii care se știau coronarieni, care aveau accese de angor de efort și care la un moment dat constată apariția crizelor anginoase și în repaus. La acești coronarieni este vorba de o agravare a bolii ischemice cardiace, cu o reducere și mai marcată a fluxului coronarian de rezervă, ceea ce face ca necesitățile metabolice miocardice să nu fie acoperite prin aport, chiar în condiții de repaus.

Cea de a doua eventualitate se referă la pacienții la care accesele anginoase survin numai în condiții de repaus, ceea ce sugerează amploarea dezechilibrului necesitate de O_2 — aport (flux coronarian), consecința leziunilor coronariene întinse și a hiperreactivității vasculare.

4. De asemenea, unii din bolnavii cu „angină variantă" pot intra în această categorie de angor instabil, mai ales cînd accesele dureroase de repaus au o intensitate și durată mai mare, devin mult mai frecvente și sînt mai puțin influențate de terapie. Astfel de cazuri, după observațiile noastre, asemenea și altor clinicieni, sfîrșesc adesea fie prin apariția unui infarct de miocard, fie prin moarte cu caracter aparent subit.

5. Unii autori califică drept angină instabilă și angina precoce postinfarct, adică durerile anginoase care apar la 7—14 zile de la debutul IMA, după o perioadă stabilă hemodinamic și fără dureri ischemice. În

Scanned with OKEN Scanner

multe din aceste situații, boala coronariană este multivasculară și apariția unei tromboze coronare pe un alt vas pare probabilă.

În antecedentele bolnavilor cu angină instabilă se găsesc infarcte miocardice într-o proporție ce variază după autori de la 30—50% din cazuri.

MORFOPATOLOGIE

Datele de morfopatologie, fiziopatologie și coronarografie nu pot fi despărțite decît didactic, pentru înțelegerea anginei instabile. Mult timp însă angina instabilă a fost considerată mai mult ca un sindrom clinic și eventual electrocardiografic, dar perfecționarea tehnicilor de explorare și în special coronarografia, explorarea radioizotopică a perfuziei miocardice și în ultimul timp angioscopia au adus date fundamentale în precizarea cunoștințelor privind angina instabilă.

Examenul anatomopatologic în angina instabilă are unele particularități față de angina stabilă, obiectivînd datele coronarografice și mecanismele etiopatogenice implicate în producerea sindromului.

Din punct de vedere morfopatologic, specifice pentru angina instabilă par a fi:

1. Ateroscleroza rapid evolutivă care conduce la apariția stenozelor coronariene critice. Din punct de vedere practic însă, nu par a exista diferențe semnificative în ceea ce privește numărul de trunchiuri coronariene implicate și gradul de stenoze coronariene — cu excepția trombozei coronare — între angina de piept forma comună și infarctul de miocard.

Totuși spre deosebire de angina stabilă stenozele coronariene sînt mai lungi, sînt dispuse mai mult excentric și au o formă mai neregulată.

2. Caracteristică ar fi în unele cazuri (aproximativ 10%) hemoragia în interiorul plăcii de aterom, care conduce rapid la o îngustare critică a respectivei artere coronare.

3. Fisurarea și ulcerarea plăcii de aterom cu expunerea arterei denudate la componentele sanguine, pare a fi leziunea anatomică cea mai frecventă, observată atît la necropsie cît și angioscopic (Hornbach, 1988). Ulterior, poate apare un trombus, parțial sau total obstruant al lumenului coronarian. În unele cazuri se poate evidenția recanalizarea unor trombi.

O dovadă a gravității acestei forme de cardiopatie ischemică este predominanța afectării a trei vase (ce merge pînă la 70% din cazuri) și faptul că aproape niciodată nu este afectat numai un singur vas. Aproape constant este interesată ramura interventriculară anterioară (80—85% din cazuri).

Consecințele miocardice ale ischemiei din angina instabilă sînt greu de evaluat din punct de vedere morfopatologic. Unii autori au demonstrat existența unor mici focare de necroză miocardică de dată recentă, ca și a unor mici zone de scleroză. Cercetări recente (Katus și colab.) par a confirma existența în angina instabilă a unor microinfarcte, fără expresie clinică, identificate prin detectarea lanțurilor ușoare de miozină miocar-

dică. Şi alţi autori (Armstrong şi colab., Jaffe şi colab., Willerson şi colab.) au întrevăzut posibilitatea unor microinfarcte în unele cazuri de angină instabilă şi au insistat în special pe necesitatea şi utilitatea unor dozări seriate, în dinamică a CK, iar în ultimul timp şi pe utilizarea în acelaşi scop a explorării scintigrafice cardiace cu Tc-99 m şi Ta-201.

MECANISME FIZIOPATOLOGICE

1. Opinia cea mai larg acceptată este că angina instabilă este consecinţa modificării evoluţiei aterosclerozei coronariene, fie că aceasta devine rapid evolutivă, fie că se produce fisurarea şi fracturarea plăcii de aterom. Evolutivitatea aterosclerozei coronariene a fost demonstrată de Möise şi colab., care au remarcat o îngustare progresivă a lumenului vasului la 75% din bolnavii cu angină instabilă, faţă de numai 30% la cei cu angină stabilă.

Îngustarea progresivă a vasului poate fi consecinţa, fie a unor depuneri rapide, accelerate de colesterol în placa ateromatoasă, fie a unor hemoragii în interiorul plăcii fibroase ori a unui trombus recent a cărei soartă poate fi liza spontană sau încorporarea sa în placa ateromatoasă.

2. Intervenţia spasmului coronarian în producerea anginei instabile este încă subiect de discuţie, de la negarea sa completă, pînă la posibilitatea unui mecanism exclusiv vasomotor. Există date anatomopatologice care pot servi ca argument şi într-un sens şi în celălalt.

3. Intervenţia trombocitelor, importantă în patogeneza aterosclerozei, este esenţială şi în patogeneza anginei instabile şi a spasmului coronarian, rol clarificat prin numeroase cercetări.

Angina instabilă a fost denumită recent şi sindromul de placă instabilă *(unstable plague syndrome),* deoarece în plăcile aterosclerotice are loc o cascadă de procese patologice şi biochimice, pusă de obicei în acţiune de o fisură în acoperişul fibros al plăcii de aterom. Prin fisura odată produsă, sîngele pătrunde şi vine în contact cu centrul necrotic al plăcii în care se găseşte colagen, cristale de colesterol şi acizi graşi. Colagenul expus liber fixează trombocitele care se ataşează cu ajutorul unor glicoproteine (GPIa, GPIb şi GPIc). Trombocitele sînt activate şi ca urmare au loc o serie de reacţii chimice:

— contracţia trombocitelor indusă de calciu, care produce o descărcare de serotonină şi de adenozinfosfat;

— stimularea în membrana trombocitelor a fosfolipazei A2, care duce la eliberarea de acid arahidonic transformat de ciclooxigenaza în endoperoxizi şi anume prostaglandinele intermediare PgG_2 şi PgH2;

— din acestea rezultă prin acţiunea tromboxansintetazei tromboxanul A2 care are o puternică acţiune agregantă trombocitară şi o acţiune vasoconstrictoare;

— urmează fixarea factorilor V şi X ai coagulării şi a calciului din membrana trombocitară, favorizîndu-se formarea de trombină care catalizează transformarea fibrinogenului în fibrină. Dacă este activat şi factorul XIII se formează o matrice stabilă de fibrină.

Concomitent cu procesele de mai sus acţionează şi mecanismele antagoniste cu efecte inhibitoare a trombozei:

Scanned with OKEN Scanner

— stimularea adenilatciclazei cu acumulare de cAMP care inhibă fosfolipaza A2 și prin aceasta formarea de tromboxan A2;

— eliberarea, stimulată de trombină, din endoteliul vascular de prostaciclină (PGI2) care dilată arteriolele și împiedică aglomerarea de trombocite.

Aceste mecanisme antagoniste sînt însă depășite în cazul cînd un număr mare de trombocite este activat cu producție mare de tromboxan A2. Concepția aceasta mai recentă a patogenezei anginei instabile, care pune în centrul ei trombocitele activate, pune în discuție unele acțiuni terapeutice:

— medicația antitrombotică activează trombocitele și poate avea două tăișuri: reperfuzarea inițială a arterei obstruate poate fi urmată de o reobstrucție rapidă, fapt observat în unele cazuri;

— angioplastia cu balon care dezobstruează vasul și „netezește" plăcile ateromatoase, poate și ea activa trombocitele și totodată agrava spasmul coronarian.

4. Endoteliul vasului, prin integritatea sa anatomică, și activitatea sa secretorie participă la reglarea „tonusului vascular", la reactivitatea normală a musculaturii netede din peretele vascular și la prevenirea unei coagulări intravasculare. Se acceptă ipoteza că receptorii din celulele endoteliale, sub influența unor agenți ca acetilcholina, histamina, bradikinina, ATP, ADP, trombina sau substanța P, ar elibera un factor denumit EDRF (*„endothelial derived relaxing factor"*), care ar determina relaxarea musculaturii netede din peretele arterial cu vasodilatație și ar împiedica totodată agregarea, adezivitatea și acumularea de trombocite. EDRF-ul ar fi un produs instabil de oxidare al acidului arahidonic pe cale metabolică a lipoxigenazei sau a epioxigenazei, fără legătură cu prostaciclina sau alte prostaglandine vasodilatatoare.

Relativ recent s-a arătat (1988) că există diferențe locale în ce privește capacitatea endoteliului de a produce EDRF, de exemplu între artere și vene, diferențe care pot influența capacitatea endoteliului de a preveni o coagulare intravasculară. Această observație poate fi importantă în selecția vaselor pentru grefe și by-pass (Lüscher și colab., 1988). Autorii semnalați au arătat că supraviețuirea mai lungă a grefei de by-pass coronarian constituită din artera mamară internă, comparată cu a grefelor din vena safenă se datorește în parte unei eliberări mai crescute de EDRF din endoteliul arterial. Endoteliul poate exercita și influențe vasoconstrictoare prin: angiotensina II, ACE (Angiotensin Converting Enzyme), ce se produc în celulele endoteliale, degradarea bradikininei în aceleași celule, eliberarea de endotelină (peptid constituit din 21 aminoacizi, recent identificat) și de EDCF (*endothelium derived contracting factor*).

În contrast cu relaxarea dependentă de endoteliu, o contracție dependentă de endoteliu produsă prin EDCF poate să devină importantă în condiții acute (hipoxie acută) sau cronice (vasospasm cerebral, ateroscleroză). Endoteliul participă de asemenea și la hemostază; în mod obișnuit suprafața sa împiedică prin adenozină, prostaciclină și EDRF o agregare trombocitară, iar prin antitrombina III, proteina C (activată de trombomodulina endotelială) și activatorul tisular al plasminei împiedică coagularea și susține fibrinoliza.

Scanned with OKEN Scanner

Denudarea prin lezare a endoteliului arterial, ar avea mai multe consecințe:

— Pe de o parte s-ar suprima, în segmentul respectiv, producerea de EDRF concomitent cu absența de sinteză a prostaciclinei și a altor prostaglandine vasodilatatoare, ceea ce ar conduce la amplificarea efectului agenților vasoconstrictori circulanți.

— Pe de altă parte, prin lezarea endarterei, trombocitele din torentul circulator vin în contact cu colagenul subintimal, aderă la vas și conduc la formarea unei „mase trombocitare" reversibile. Scurgerea sîngelui prin arterele coronare stenozate determină un flux turbulent și stază, factor ce crește agregarea locală de trombocite care de multe ori este tranzitorie și reduce totodată fluxul sanguin coronarian.

Endoteliul lezat lasă descoperit colagenul de care are loc aderarea (cu ajutorul unor glicoproteine) și agregarea trombocitelor, urmată de activarea lor și de reacția de eliberare, a componenților lor. Lipazele din granulele răspîndite în jurul masei trombocitare acționează asupra fosfolipidelor din membrana trombocitară avînd ca efect formarea de acid arahidonic. Acidul arahidonic este convertit de ciclooxigenază în endoperoxizi ciclici (prostaglandinele intermediare PgG2 și PgH2) și în tromboxan A2. Acesta din urmă este un vasoconstrictor puternic, ca și un agregant plachetar tot atît de puternic. Concomitent are loc declanșarea cascadei coagulării cu formarea de fibrină, care încorporată în masa trombocitară, conduce la formarea unui trombus roșu, adesea obstruînd parțial sau complet vasul. Aceste secvențe sînt elemente fiziologice ce vizează să întrerupă, să oprească o sîngerare prin lezare vasculară. Distorsiunea acestui proces fiziologic se află la baza dezvoltării aterosclerozei (Ross și Glomst). Același proces poate sta și la baza producerii anginei instabile, prin realizarea unui trombus ce obstruează parțial o arteră coronară. Aceasta nu mai este astăzi o ipoteză, ci un fapt confirmat de Scherman și colab. care în 1986 realizînd angioscopie coronariană cu ajutorul unui angioscop fibroptic, au dovedit prezența trombilor coronari în angina instabilă.

Concepția patogenetică a anginei instabile, în centrul căreia se află trombocitele pune în discuție și comportarea unor medicații:

— medicamentele ce lizează trombusul, activează însă plachetele și pot acționa favorizînd retromboza; reperfuziei inițiale îi urmează în multe cazuri o reobstrucție rapidă;

— la fel și angioplastia cu balon care „netezește" plăcile ateromatoase și repermeabilizează vasul; metoda poate activa trombocitele și agrava spasmul coronarian.

5. Unii autori acordă un rol important în patogeneza anginei instabile hemoragiei din interiorul plăcii ateromatoase. La aprox. 10% din cazuri s-a putut demonstra anatomopatologic existența unor hemoragii în placa de aterom. Mai recent, cercetătorii tind să facă distincție între placa de aterom cu prezența de hematii în interior, pe care o descriu ca „placă hemoragică" și placa fisurată și hemoragică pe care o descriu ca „hemoragie disecantă". Aceasta din urmă se complică în peste 2/3 din cazuri, cu un trombus intraluminal. După Davies și Thomas placa cu hemoragie intraintimală reprezintă rareori un posibil mecanism pentru angina in-

Scanned with OKEN Scanner

stabilă, pe cînd placa fisurată, ulcerată și complicată de trombus intraluminal este frecvent o cauză de angină instabilă.

Reiese astfel clar importanța fisurării plăcii de aterom, cu expunerea colagenului subintimal torentului circulator, ceea ce determină adeziunea și apoi agregarea trombocitelor, cu toate secvențele cunoscute: fenomenul de eliberare, formarea de tromboxan A2, declanșarea cascadei coagulării cu formarea de fibrină și apariția trombusului solid, ce poate culmina cu ocluzia coronariană. Concomitent cu fenomenele menționate își face apariția și spasmul coronarian determinat pe de o parte de creșterea reactivității vasculare, pe de alta de tromboxanul A2.

6. În unele cazuri, angina devine instabilă datorită unor factori extracardiaci cum ar fi: tahiaritmiile, tireotoxicoza, hipotensiunea și hipertensiunea arterială, anemiile, utilizarea de droguri simpatomimetice, creșterea vîscozității sanguine. Cauzele ce determină accelerarea frecvenței cardiace intervin adesea la pacienții care au deja stenoze coronariene importante favorizînd apariția dezechilibrului între necesitățile de O_2 miocardic și aport.

Unii autori, printre care Fuchs și colab. acordă un rol important vîscozității sanguine, care ar fi normală la persoanele sănătoase și la subiecții cu angină stabilă, și marcat crescută în angina instabilă (mai crescută chiar decît la persoanele cu infarct miocardic acut).

Sub raport hemodinamic, dintre parametrii funcționali, sînt modificați în angina instabilă în special următorii:

— media indexului volum-bătaie este semnificativ scăzută;

— media indexului cardiac este și ea semnificativ subnormală, ambele indicînd o limitare a funcției de pompă;

— valoarea postsarcinei este de obicei crescută față de normal;

— presiunea telediastolică a ventriculului stîng este crescută semnificativ;

— valoarea rigidității ventriculare este crescută semnificativ și trebuie interpretată ca un mecanism de compensare pentru menținerea unui volum bătaie satisfăcător care să asigure perfuzia organelor vitale;

— funcția de ejecție sistolică este semnificativ scăzută;

— volumul telediastolic este crescut semnificativ și reprezintă o dovadă pentru participarea mecanismului compensator Frank-Starling.

Din punct de vedere fiziopatologic, Maseri, Chierchia și colab. consideră că angina de piept poate fi primară și secundară. Astfel în angina de piept primară este vorba de o reducere trecătoare, tranzitorie, a fluxului sanguin miocardic, la un nivel critic, într-o anumită zonă a miocardului, fără să existe modificări în sensul creșterii necesităților metabolice. Cauze variate pot genera această reducere a fluxului sanguin, de la spasmul coronarian la obstrucția brutală a lumenului vascular.

În angina de piept secundară, necesitățile metabolice miocardice crescute nu pot fi asigurate de aportul coronarian de sînge, deoarece există o limitare a fluxului sanguin, cel mai adesea printr-o ateroscleroză stenozantă și obliterantă.

De asemenea Maseri și Foale propun o clasificare fiziopatologică a anginei instabile prin care caută să nu înlocuiască ci să îmbunătățească datele și clasificările angiografice sau descrierile clinice. Autorii citați pornesc de la unele considerente teoretice și practice de ordin hemodinamic, angiografic și de la întrebarea de bun simț: ce anume face ca o

Scanned with OKEN Scanner

angină să devină instabilă? Desigur severitatea leziunilor de ateroscleroză coronariană, cu reducerea uneori extrem de severă a fluxului coronarian de rezervă, reprezintă o cauză importantă. Dar, așa cum arată datele morfologice, leziuni similare se pot întîlni și în foarte multe cazuri de angină stabilă. De asemenea, la unii bolnavi cu angină instabilă fluxul coronarian de rezervă este cvasinormal, iar vasele coronariene au ateroscleroză puțin severă, cu reducerea diametrului sub 50%.

Aceste constatări impun ipoteza, în mare parte confirmată, care postulează o reducere tranzitorie a fluxului sanguin coronarian, fie prin spasm, fie prin masă trombocitară și spasm, fie prin spasm supraadăugat unor stenoze preexistente, care în acest fel face ca „stenoza să devină critică".

După Maseri și Foale, majoritatea bolnavilor cu angină instabilă au „un grad variabil de reducere fixă a fluxului lor coronarian de rezervă și un grad variabil de stînjenire a fluxului coronarian". Astfel o angină devine instabilă cînd pe stenoze coronariene fixe se supraadaugă elementul dinamic — spasmul coronarian, iar stenoza devine pe lîngă fixă și dinamică. Stenoza fixă, poate fi veche — de natură aterosclerotică sau recentă, produsă de un trombus, ultima posibilitate avînd din ce în ce mai mulți susținători.

Ca o primă treaptă în stabilirea încadrării bolnavilor cu angină instabilă în clasificarea patogenică propusă de Maseri și Foale este încercarea de a stabili, dacă instabilitatea anginei este determinată de o nevoie excesiv de crescută de oxigen a miocardului, evident în prezența unei limitări fixe a aportului de sînge, sau dacă instabilitatea este determinată de o reducere brutală, dar tranzitorie a aportului de sînge la miocard. Cu alte cuvinte, dacă bolnavii cu angor instabil au ceea ce Maseri și colab. au descris ca „angină primară" și „angină secundară".

Ca treaptă următoare, autorii subliniază necesitatea de a „evalua prezența și severitatea reducerii fluxului coronarian de rezervă", ca și tendința „de a dezvolta episoade persistente de stînjenire a fluxului coronarian".

Luînd în considerare gradul de reducere a fluxului sanguin coronarian de rezervă (stabilit pe baza corelațiilor clinice și angiografice ca și obiectivizarea prin testul de solicitare la efort) bolnavii cu angină instabilă se pot subîmpărți în trei grupe:

Grupa 1: cuprinde bolnavi la care fluxul coronarian de rezervă este în limite normale sau discret redus.

Grupa 2: se caracterizează printr-o reducere moderată a fluxului coronarian de rezervă.

Grupa 3: cuprinde bolnavi al căror flux coronarian de rezervă este sever redus.

Ținînd seama de tendința de a dezvolta episoade persistente de ischemie, bolnavii sînt de asemenea împărțiți în două categorii: A și B. În subsetul A se încadrează bolnavii cu angor instabil care au tendința moderată de a dezvolta episoade ischemice. În subsetul B se găsesc bolnavii cu angor instabil, care dezvoltă episoade ischemice persistente.

Pe baza ansamblului de date enunțate, conform clasificării patogenice ale lui Maseri și Foale, bolnavii cu angină instabilă pot fi clasificați în trei grupe mari: 1, 2 și 3 cu subseturile A și B după cum urmează: 1A și 1B; 2A și 2B; 3A și 3B.

Scanned with OKEN Scanner

Criteriile sinoptice de clasificare patogenică ar fi următoarele:

Grupa 1: rezerva fluxului coronarian este normală sau discret redusă.

— Corelaţie clinică: nici un istoric de reducere a toleranţei la efort.

— Corelaţia angiografică: absenţa leziunilor critice.

— Dovadă obiectivă: testul de solicitare prin efort maximal este negativ.

Grupa 2: reducerea moderată a rezervei fluxului coronarian.

— Corelaţie clinică: istoric de angină de efort, dar în general efortul moderat este bine tolerat.

— Corelaţie angiografică: prezenţa de una sau mai multe obstrucţii coronariene severe.

— Dovada evidentă: testul de solicitare prin efort produce semne sau simptome de ischemie numai peste 5 METS.

Grupa 3: reducerea severă a rezervei fluxului coronarian.

— Corelaţii clinice: angină severă de efort, chiar efortul moderat nu este tolerat.

— Corelaţii angiografice: una sau mai multe obstrucţii coronariene severe.

— Dovada evidentă: testul de solicitare prin efort produce semne şi simptome de ischemie sub 5 METS.

Clasificarea propusă de Maseri şi Foale impune unele observaţii:

În primul rînd, încadrarea cu precizie în una din grupe este mai puţin evidentă în momentul primului examen al bolnavului dar se perfectează pe parcurs, devenind certă la externare.

În al doilea rînd parametrii ce definesc încadrarea în subgrupele A şi B sînt de mare importanţă pentru emiterea unui prognostic pe termen scurt, în timp ce încadrarea în grupele 1, 2 şi 3 permite emiterea unui prognostic pe termen lung.

Testul de solicitare la efort, urmînd administrării imediate de nitraţi şi blocanţi de calciu, pentru cei la care episoadele dureroase se prelungesc, trebuie amînat pînă ce bolnavul intră în aşa zisa fază de acalmie sau „rece“ a evoluţiei sale.

Pentru bolnavii încadraţi în grupa 3, autorii recomandă administrarea imediată de betablocanţi şi nitraţi şi dacă nu răspund, sau chiar ca primă intenţie terapeutică, recomandă intervenţie chirurgicală sau angioplastie coronariană. Tot la acest grup de bolnavi, trebuie de luată în considerare terapia cu anticoagulante, terapia fibrinolitică sau/şi cu medicaţie antiplachetară.

EXAMENE PARACLINICE

Examenele invazive pun în evidenţă o afectare importantă şi de obicei multitronculară a sistemului coronarian.

Investigaţia angiografică reprezintă în prezent o metodă de explorare, adesea indispensabilă în angina instabilă (cap. „Coronarografia“).

Dacă, pînă în urmă cu un deceniu erau puţine cazurile în care coronarografia se practica cu caracter de urgenţă, astăzi explorarea se efectuează din ce în ce mai frecvent, în fazele precoce ale anginei instabile şi chiar în faza acută a acesteia.

Scanned with OKEN Scanner

Angiografia coronariană arată, pe de o parte substratul anatomic al anginei instabile — ateroscleroza stenozantă și obliterantă — iar pe de alta, practicată la intervale de timp, gradul de evolutivitate al leziunilor și modul de dezvoltare a circulației colaterale. Sînt păstrate aceleași criterii pentru definirea gradului de stenoză: moderată (aproximativ 50% din lumen), marcată (⩾75%) și (severă (⩾90%).

Rafflenbeul și colab. au revizuit datele angiografice publicate în 16 studii cuprinzînd 1 296 pacienți cu angină instabilă, într-o lucrare din care rezultă date interesante. Au fost găsite coronare normale (medie 6%), un singur vas interesat (medie 22%, între 5—40‰), două vase interesate (medie 30%, între 18—40%), trei vase interesate (medie 42%, între 19—64%), trunchiul principal al coronarei stîngi (medie 10%).

Din cercetările anatomopatologice se știe că stenoza coronariană poate fi concentrică sau excentrică. Aceste constatări nu sînt numai de ordin pur descriptiv, ele au mare importanță funcțională, deoarece arterele cu stenozări excentrice păstrează capacitatea vasospastică.

După Lichtlen, Rafflenbeul și Freudenberg distincția între stenozele excentrice și cele concentrice se poate face dacă se utilizează incidențe adecvate, adică la un unghi de cel puțin 90°. Autorii folosind în interpretarea angiogramelor criteriile angiografic-anatomic, ca și criteriul angiografic-funcțional (practicarea de angiografii și după administrarea de 20 mg nifedipină sublingual și 0,8 mg nitroglicerină sublingual), au realizat, în unele cazuri, o creștere cu cel puțin 25% a diametrului vasului. Datele obținute au permis lui Rafflenbeul și Lichtlen să elaboreze, conceptul „obstrucției dinamice", mai ales în cazul anginei instabile.

Asocierea la angiografia coronariană a ventriculografiei permite analiza funcției VS și un surplus de date legate de prognostic.

În numeroase studii (Théroux și colab., Neill și colab. etc.) se remarcă faptul că persoanele cu angină instabilă au o rată de progresare a leziunilor ateroscleroase coronariene mai rapidă decît în angina stabilă. De asemenea, coronarografia, evidențiază rolul trombozei coronariene, parțial sau total obstructive, antrenînd o reducere brutală a fluxului de sînge coronarian și explicînd astfel caracterul instabil al anginei.

În studii anterioare, în jurul anilor '70, incidența trombozei, apreciată coronarografic, era sub 6%, explicabilă în mare parte prin timpul lung scurs între momentul declanșării simptomatologiei clinice și practicarea coronarografiei (în medie 30 zile). Mai recent (Capone și colab., 1984), au constatat prezența trombusului la 37% din pacienții cu angor instabil (angor de repaus), incidență care crește la 52% dacă angiografia coronariană se practica în primele 24 de ore. Dacă coronarografia se practică cît mai aproape de debutul clinic al anginei instabile (sub 10 zile) și imediat după internare (maxim 48 ore), atunci incidența trombozei poate crește la 58%, deși un aspect coronarografic normal se poate întîlni la aproximativ 14% din bolnavi (Cowley și colab.).

Studiile coronarografice în angina instabilă, în special ale lui Bertrand, au permis formularea unor recomandări sau concluzii practice:

1. Indicația efectuării coronarografiei de urgență în angina instabilă a scăzut considerabil, recomandîndu-se tratament medical intens și practicarea coronarografiei „la rece". Stabilizarea anginei prin tratament medical se realizează în aproximativ 80% din cazuri, astfel încît coronarografia se poate practica într-un interval ulterior, de 1—2 săptămîni. Sche-

Scanned with OKEN Scanner

ma terapeutică utilizată de Bertrand, la bolnavii cu angină instabilă, internați în unitățile coronariene este: isosorbid dinitrat 6,7 mg în medie 4—12 mg/oră sau nitroglicerină 1,5—9 mg/oră în perfuzie i.v; propranolol în medie 150 mg/24 ore (40—360 mg); nifedipină 60 mg/24 ore sau diltiazem 360 mg/24 ore; heparină în perfuzie sau s.c. Dacă după 3—5 zile, sub această schemă terapeutică nu se obține liniștirea simptomelor, devine necesară efectuarea coronarografiei (cca 20% din bolnavi) pentru a hotărî conduita terapeutică: medicație trombolitică, by-pass aorto-coronarian sau angioplastie coronariană.

2. Angiografia coronariană efectuată în angina instabilă comportă anumite riscuri (apariția aritmiilor severe, a IMA sau a decesului), mai mari decît pentru angină stabilă. Ele pot fi diminuate prin îmbunătățirea asistenței circulatorii cu ajutorul mijloacelor farmacologice sau contrapulsiei aortice.

3. Utilitatea coronarografiei în angina instabilă este justificată de precizarea severității leziunilor vasculare, de aprecierea eventualului spasm coronar, de identificarea cazurilor cu vase coronare normale și bine înțeles de efectuarea concomitentă a ventriculografiei pentru aprecierea performanței VS.

4. Angiografia coronariană reprezintă un element cu mare pondere decizională în adoptarea terapiei, precizînd: a) stenozele ce pot fi tratate prin angioplastie coronariană; b) stenozele multiple și întinse care impun intervenția chirurgicală prin by-pass aorto-coronarian; c) cazurile care impun medicație trombolitică.

Electrocardiograma. Ca și pentru alte forme de cardiopatie ischemică explorarea electrocardiografică de repaus în timpul durerii și mai ales în dinamică, ocupă un loc principal în precizarea diagnosticului de angină instabilă și cel puțin egal în diferențierea de IMA.

De regulă nu există modificări electrocardiografice specifice de angină instabilă, dar în majoritatea cazurilor traseul electric nu este normal. Cel mai frecvent se întîlnesc modificări tranzitorii ale segmentului ST (subdenivelare semnificativă sau mult mai rar supradenivelare) și/sau negativări ale undei T, realizînd aspecte de leziune subendocardică și/sau ischemie subepicardică — în special în conducerile D_1, D_2 și precordialele stîngi. Clasic nu se întîlnesc unde Q cu aspect patologic — prezența lor afirmînd IMA sau sechelar — deși unii autori au semnalat apariția unor unde Q patologice tranzitorii. Modificările electrocardiografice semnalate sînt dinamice — în ore sau zile — și de obicei au o evoluție paralelă cu tabloul clinic. Dacă modificările electrice regresează apreciabil sau dispar în ore sau zile (sub 5—7 zile) diagnosticul de angină instabilă este sigur, dar dacă ele progresează, sînt importante (subdenivelări $\geqslant 2$ mm), sau persistente (peste 7—10 zile), atunci diagnosticul mai probabil este cel de infarct miocardic non Q.

În puține cazuri, traseul electrocardiografic ar putea fi normal, cu tot tabloul clinic caracteristic. În astfel de situații, diagnosticul nu trebuie acceptat, decît după confirmarea ischemiei miocardice printr-un test de efort sau o altă explorare non invazivă.

În situația în care bolnavul are un diagnostic sigur de cardiopatie ischemică (dureri tipice, probă de efort pozitivă, sau coronarografie patologică) și modificări ST—T nespecifice, angina instabilă poate fi afir-

mată pe baza criteriilor clinice, chiar dacă nu apar modificări ECG suplimentare. În aceste situații, este necesar adesea un test de efort, după dispariția durerilor anginoase.

Adesea, la monitorizarea Holter, se pot identifica în cazul anginei instabile, tulburări de ritm sau de conducere sporadice, care sînt argumente suplimentare pentru diagnostic: mai importante sînt apariția la aproape 1/2 din cazuri, de modificări semnificative ale segmentului ST—T tranzitorii, fără dureri, sugerînd episoade de ischemie silențioasă. Prognosticul acestor ultimi bolnavi, este defavorabil.

Testele biologice. Ca și în cazul anginei pectorale, pot fi prezente sau nu modificări patologice ale lipoproteinelor serice, ale toleranței la hidrați de carbon sau ale nivelului acidului uric. În schimb elementele biologice sugerînd necroza miocardică — enzimele miocardice specifice, creșterea VSH, fibrinogenului etc. — sînt de regulă absente. O creștere modestă a CPK sau SGOT — cu valori sub dublul normalului — poate fi uneori întîlnită în angina instabilă, dar judecata nuanțată clinică, electrocardiografică și biologică, tranșează în cele mai multe cazuri diagnosticul între angina instabilă sau infarctul non Q. Cînd dinamica enzimelor serice miocardice este net patologică, diagnosticul formulat trebuie să fie de infarct miocardic non Q (netransmural) și nu de angină instabilă.

Examene non invazive. La majoritatea bolnavilor cu angină instabilă, urmărirea clinică — sub triplă asociere antiischemică (nitrați, betablocante, blocanți de calciu), cu sau fără tratament anticoagulant — urmărirea electrocardiografică seriată și evaluarea enzimatică, permit precizarea diagnosticului și diferențierea de IMA. Unele teste neinvazive pot fi utile în vederea stabilirii necesității angiografiei coronare sau pentru evaluarea generală a bolii coronare.

Ecocardiografia în mod M și mai ales 2D, constituie o metodă adjuvantă în diagnosticul anginei instabile, servind mai ales în evaluarea funcției segmentare sau globale a ventriculului prezumat ischemic.

Regiunea ischemică, de regulă segmentară, poate apare mai subțire în sistolă, dar mai frecvent prezintă modificări de motilitate (hipokinezie, diskinezie) tranzitorie. Ventriculul stîng poate căpăta un aspect globular în diastolă și de „ceas de nisip" în sistolă. Un „semn al treptei" cu o demarcație netă între zonele normo- sau hiperkinetice și cele diskinetice a fost de asemenea semnalat. Studiile ecocardiografice riguroase în angina instabilă, au demonstrat că modificările de motilitate miocardică preced modificările electrocardiografice (sub- sau supradenivelare ST—T), ca și durerea coronariană.

Printr-o tehnică nouă, de ecografie de mare frecvență, se speră să se obțină date mai exacte privind determinarea lumenului arterial coronar și a îngroșării peretelui arterial, superioare metodei angiografice.

Explorarea radioizotopică a inimii cu Thaliu 201 sau Tehnețiu pirofosfat 99 poate fi utilă în situații speciale.

Scintigrafia miocardică cu Ta—201 poate demonstra modificări tranzitorii de perfuzie miocardică, la bolnavii cu dureri anginoase de repaus și modificări electrocardiografice ale segmentului ST—T. Rareori este nevoie pentru diagnostic de o scintigrafie de perfuzie cu Thaliu de

Scanned with OKEN Scanner

efort, în vederea precizării unei eventuale indicații de coronarografie.

Explorarea izotopică cu Tehneţiu pirofosfat 99e efectuată în timp util (primele 3—4 zile) poate ajuta, în eventualitatea pozitivității sale, la diferenţierea IMA non Q de angina instabilă. La aproximativ 30% din bolnavii cu tablou clinic, electrocardiografic şi enzimatic de angină instabilă, scintigrafia cu tehneţiu arată necroză subendocardică difuză, demonstrînd cît este de grea separarea riguroasă între IMA non Q şi angina instabilă.

Electrocardiograma de efort este rareori necesară în angina instabilă, întrucît elementele clinice şi electrocardiografice sînt de regulă concludente. În cazurile rare, în care tabloul clinic este neconcludent şi electrocardiograma normală sau cu modificări strict nespecifice, după un tratament antiischemic cît mai complet şi încetarea durerilor presupuse anginoase, se poate tenta un test de efort diagnostic. Negativitatea sa face angina pectorală improbabilă.

EVOLUŢIE ŞI PROGNOSTIC

Evoluţia şi prognosticul sînt variabile pentru că grupul bolnavilor cu angină instabilă este neomogen. La mai puţin de 10% din bolnavi — între 7% şi 9% din cazuri, — angina evoluează în scurt timp (zile sau maximum 2—3 săptămîni) spre IMA. Evoluţia spre IMA pare mai frecventă în angina „de novo". În general însă, IMA este precedat de o perioadă variabilă de angină instabilă — de 2—3 zile, pînă la 10—14 zile — în aproximativ 25% din cazuri.

Mortalitatea în spital, la bolnavii cu angină instabilă corect trataţi este de aproximativ 1%, dar după această perioadă atât mortalitatea cît şi incidenţă IMA nefatal par destul de mari, apropiindu-se de procentele întîlnite în IMA non transmural. Astfel într-o statistică, mortalitatea la 3 luni a variat între 2—10%, iar la un an între 8% şi 18%; la fel infarctul nefatal s-a produs la un an, la 14—22% din bolnavii cu angină instabilă.

Astfel de cifre sugerează că angina pectorală instabilă nu este o condiţie patologică uşoară şi din anumite puncte de vedere se apropie de IMA, ceea ce şi explică atitudinea terapeutică mai agresivă în această situaţie. În două condiţii prognosticul pare să fie mai defavorabil: la bolnavii cu ischemie silenţioasă repetată (la înregistrarea Holter) pe fondul anginei instabile, precum şi la bolnavii cu dureri repetitive, cu toată terapia medicamentoasă antiischemică riguroasă şi la care instalarea progresivă a necrozei miocardice este foarte probabilă.

TRATAMENT

Tratamentul, care trebuie individualizat, este adesea decis în funcţie de diagnosticul invaziv, deoarece în multe cazuri se ia în considerare un by-pass sau o coronaroangioplastie transluminală. În stabilirea conduitei terapeutice este necesar să se ţină seama de mecanismele fiziopatologice care au determinat ca angina să devină instabilă. Evaluarea clinică,

Scanned with OKEN Scanner

electrocardiografică și enzimatică, reușesc în majoritatea cazurilor să precizeze diagnosticul și să excludă infarctul acut de miocard. La nevoie se pot utiliza și celelalte mijloace de explorare non invazive sau chiar invazive.

Foarte adesea, pe baza datelor clinice și ECG, ca și pe baza experienței clinice și a unei codificări deja acceptate de mulți autori, se poate preciza astfel conduita terapeutică de urmat:

1. Ca primă regulă, orice pacient care se prezintă cu o simptomatologie ce poate fi încadrată în sindromul de angină instabilă, necesită internarea de urgență în unitatea de îngrijire a coronarienilor.

2. Repausul la pat, ca și administrarea de oxigen cu sonda nazală este de regulă.

3. Terapia trebuie să urmărească ameliorarea simptomatologiei, să prevină agravarea ischemiei miocardice, infarctul de miocard sau moartea.

Tratamentul medical include, în raport cu severitatea cazului: nitrați (de preferat nitroglicerină în perfuzie i. v.), betablocante, antagoniști de calciu, medicație anticoagulantă, agenți antiplachetari sau eventual medicație trombolitică.

4. În caz că tratamentul medical eșuează se recomandă, după explorare completă — inclusiv angiografie coronară — fie tratament chirurgical, fie angioplastie coronariană transluminală percutană.

Se vor prezenta unele aspecte ale tratamentului medical, ținînd seama de circumstanțele clinice ale instalării anginei instabile.

1) Tratamentul cu nitrați. Nitrații și derivații acestora rămîn ca droguri de primă intenție în tratamentul anginei instabile, deoarece prin proprietățile lor farmacologice reduc consumul miocardic de oxigen, ameliorînd astfel ischemia miocardică, concomitent cu efectul lor direct, relaxant al fibrei musculare netede, suprimarea spasmului coronarian, dilatarea patului venos, scăderea întoarcerii venoase și a presarcinii. În același timp sub acțiunea nitraților se mai realizează o redistribuție a perfuziei miocardice în favoarea regiunilor ischemice (de la epicard spre endocard).

Calea de administrare în astfel de circumstanțe este îndeosebi cea intravenoasă, dar poate fi folosită și cea percutană sau cea perlinguală.

Astfel se pot folosi: nitroglicerina în perfuzie, în doză de 1,5—9 mg/oră sau isosorbid dinitratul în perfuzie în doză de 4—12 mg/oră.

Nitroglicerina sub formă de unguent (conc. 2%) asigură un efect antiischemic și hemodinamic bun, de cel puțin 4—6 ore. Suprafața de aplicare a unguentului trebuie să fie de 15 cm×15 cm, iar doza de 15 mg, reîmprospătată la 6 ore (Kala R. și colab.).

Isosorbid dinitratul în formele cu eliberare prelungită (10, 20, 40, 80, 120 mg) începe să aibă efecte hemodinamice la 30—60 minute de la administrare, dar acestea se pot prelungi pînă la 10 ore.

2. Medicația beta-blocantă. Din studiile existente pînă în prezent (Fisch și colab., Gotlieb și colab.) rezultă că beta-blocantele s-au dovedit eficiente în 70—80% din cazurile de angină stabilă cît și instabilă.

Pentru a fi eficinete, beta-blocantele trebuie prescrise în doze adecvate. Doza va fi progresivă și se consideră atinsă doza adecvată cînd se realizează o rărire a frecvenței cardiace în jur de 55/min, în repaus.

Scanned with OKEN Scanner

Majoritatea autorilor nu contraindică, deşi atrag atenţia, că beta-blocantele pot agrava spasmul coronarian. (Efectul potenţial negativ este contrabalansat de reducerea frecvenţei cardiace.) Pentru Opie beta-blocantele sînt contraindicate în cazurile de angină de repaus (cu excepţia acelor cazuri în care se asociază HTA sau o tahicardie evidentă).

Beta-blocantele acţionează în special prin reducerea frecvenţei cardiace şi reducerea consumului de O_2 miocardic. Ca şi în cazul nitroglicerinei, s-a afirmat (Markel şi colab., 1983) că beta-blocantele ar inhiba agregarea plachetară, dar acest efect este dificil de apreciat în circumstanţele clinice ale anginei instabile.

Dozele medii de propranolol, recomandate în angina instabilă sînt: 160—200 mg/24 ore, cu variaţii între 40 mg şi 400 mg/24 ore. Beta-blocantele se pot asocia cu nitraţii şi derivaţii acestora.

3. **Blocanţii canalelor calcice** acţionează prin scăderea consumului miocardic de O_2, ca o consecinţă a scăderii frecvenţei cardiace (excepţie nifedipina), prin deprimarea contractilităţii cardiace, prin suprimarea spasmului coronarian şi ameliorarea perfuziei miocardice.

Cele mai utilizate preparate blocante ale canalelor lente de Ca^{2+} sînt: nifedipina (doza zilnică 30—60 mg), diltiazemul (doza zilnică 180—360 mg), verapamilul (doza zilnică 240—360 mg), bepridilul (300—500 mg/zi).

Blocanţii calcici reprezintă o medicaţie de primă intenţie în angina instabilă, în angorul de repaus şi în special în angorul Prinzmetal. Eficacitatea lor este foarte bună sau bună în peste 80% din cazuri.

Unii autori preferă diltiazemul deoarece ar avea mai puţine efecte secundare, iar acţiunea sa cardiodepresivă este mai puţin marcată.

În caz de angor instabil, în care se asociază şi tulburări de ritm supraventriculare, este de preferat verapamilul. În caz de angor instabil cu diferite fenomene de insuficienţă VS se preferă nifedipina singură sau în asociere cu un diuretic şi cu un glucozid digitalic.

Cercetări mai noi au arătat rolul blocanţilor calcici în protejarea cordului contra efectelor nedorite ale reperfuziei după ischemie, consecinţă a pierderii homeostazei ionice celulare, a instabilităţii electrice, a deplasării depozitelor endogene de catecolamine şi a încărcării excesiv celulare cu Ca^{2+}.

Administrarea profilactică de blocanţi calcici protejează cordul de efectele nedorite ale tulburărilor de reperfuzie după ischemie, prevenind intrarea necontrolată de Ca^{2+} în celulă, evitînd surplusul de catecolamine (intoxicarea cu noradrenalină), preîntîmpinînd dezechilibrul ionic şi economisind energie celulară (Nayler şi colab.).

Blocanţii de calciu se pot asocia cu nitraţii şi cu beta-blocanţii, cu excepţia verapamilului.

4. **Medicaţia anticoagulantă.** În angina instabilă, administrarea de heparină a devenit aproape regulă, dat fiind rolul trombozei în fiziopatologia anginei instabile. Cei mai mulţi autori recomandă administrarea heparinei i. v. în perfuzie.

Tratamentul se începe prin injectarea i. v. a unui bolus de 5 000 U.I., după care se continuă cu o perfuzie, doza de heparină fiind 600 UI/kg/zi. Durata tratamentului este de circa 7—10 zile, după care

Scanned with OKEN Scanner

se continuă cu antivitamine K, timp de cel puțin 3 luni. Se poate folosi calea i. v. intermitentă, 5 000 U.I. la 4 ore sau calea s. c. (heparina calcică) în doze similare cu cele folosite în administrare i. v.

Heparina cu greutate moleculară mică (Enoxaparin, Levenox), care are avantajul de a da mai puține accidente hemoragice, este în experimentare și în angorul instabil.

Dat fiind precizările care s-au adus privind rolul trombozei în declanșarea angorului instabil, sugestiile ca și încercările unor autori de a folosi tromboliza nu sînt fără suport fiziopatologic și fără interes practic, ținînd seama și de rezultatele bune ale trombolizei în IMA.

5. **Medicația antiagregantă plachetară.** Se cunoaște astăzi bine rolul jucat de trombocite în apariția trombusului intracoronarian și a acestuia în generarea posibilă a aterosclerozei, dar cert în angina de piept și IMA. Medicația antiagregantă este deci pe deplin justificată și de mare interes în angina instabilă. Ea este reprezentată de trei droguri: dipiridamolul, sulfinpirazona și aspirina.

Dat fiind rezultatele bune obținute cu aspirină și sulfinpirazonă în prevenirea secundară a infarctului de miocard, această terapie s-a încercat și în angina instabilă (Lewis și colab., Cairns și colab.). Datele lui Cairns și colab. sînt rezultatele unui studiu multicentric canadian, care a cuprins 555 pacienți cu angină instabilă internați în unități de terapie a coronarienilor și urmăriți pe o perioadă de 2 ani. Bolnavii au fost împărțiți în 4 grupe. Un prim grup a primit aspirină 325 mg×4/24 ore; al doilea grup a primit sulfinpiranoză (Anturan) 200 mg×4/24 ore; al treilea grup a primit aspirină+sulfinpirazonă; iar al patrulea grup, considerat drept grup martor, nu a primit nici unul din cele două droguri. Incidența deceselor de natură cardiacă și a cazurilor de infarct de miocard nefatal a fost de 8,6%, în grupul cu aspirină, față de 17% în celelalte grupe, ceea ce reprezintă o reducere cu 52% a riscului. Nu s-au remarcat beneficii în grupul la care s-a administrat sulfinpirazona+aspirina. Autorii consideră că aspirina este utilă și cu efect benefic la anginoșii care la un moment dat fac forme de angină instabilă, în sensul reducerii numărului cazurilor urmate de deces sau de infarcte nefatale.

La noi în țară, P. Popescu și colab. au aplicat terapia cu aspirină în angina instabilă, comunicînd rezultate bune, similare cu cele ale altor autori. Dozele de aspirină recomandate variază relativ mult: 250 mg×4, 250 mg×2, 125 mg×2, ultima doză fiind mai des folosită.

6. În formele de angină instabilă, care se dovedesc refractare la terapia medicală corect aplicată: repaus la pat, nitrații i. v., beta-blocante și/sau blocanți ai canalelor de calciu, se impune combaterea energică a ischemiei miocardice, prin reperfuzie miocardică realizată fie prin angioplastie coronariană transluminală percutană, fie prin by-pass și grefă aorto-coronariană.

Indicațiile tratamentului chirurgical sînt astăzi bine codificate și intervenția de urgență este relativ limitată:

1. Se recomandă revascularizarea miocardului prin by-pass aorto-coronarian în toate cazurile în care printr-un tratament medical corect condus nu se obține stabilizarea bolii.

2. Este de asemenea indicată intervenția chirurgicală la cei cu leziuni pluritronculare și cu disfuncție importantă a ventriculului stîng.

Scanned with OKEN Scanner

3. Bolnavii cu angină postinfarct miocardic și la care crizele sînt prezente și puțin influențate sau greu influențate prin medicația antianginoasă comună beneficiază de asemenea de intervenția chirurgicală.

Este de menționat că 15—25% din bolnavii cu angină instabilă intră în această categorie. Mortalitatea intraoperatorie este de 2—4% și este în funcție de vîrstă, de antecedentele coronariene, de gradul de disfuncție al ventriculului stîng, precum și de bolile asociate.

Intervenția chirurgicală este justificată deoarece angina instabilă incorect tratată, se însoțește de o mortalitate ridicată și de o rată crescută de infarcte miocardice (35%), așa cum rezultă din studiul lui Gazes și colab. Este justificată și pentru că prelungește viața și calitatea vieții, pentru că ameliorarea anginei privește 62—80% din pacienți, pentru că mortalitatea care a variat între 4 și 11% s-a redus sub 3,5%, iar infarctul perioperator s-a redus și el de la 4—17% la 2,5% (Rahimtoola).

Aproximativ 1/3 din bolnavii cu angină instabilă beneficiază de angioplastie coronariană. Rata de succes a acestei metode a variat între 61 și 76% (de Feyter și colab., Williams și colab., Meyer și colab., Faxon și colab.); ameliorarea tehnicii de realizare a angioplastiei coronariene percutane transluminal a crescut rata de succes la 80—90% (Cowley și colab., Dorros și colab., de Feyter și colab.). La aproximativ 15—16%. din cazuri angioplastia coronariană nu se poate realiza.

Urmările angioplastiei coronariene sînt relativ bune, dar infarctul de miocard nefatal se poate produce în 4—5% din cazuri, iar mortalitatea poate varia între 2% și 4%.

În aproximaiv 20% din cazuri angioplastia coronariană se însoțește de una sau mai multe complicații; 10% din acestea necesită de urgență by-pass aorto-coronarian, mai ales pentru obstrucția vasului, sau dilacerarea și obstrucția acestuia. În 14% din cazuri se constată progresia clinică a bolii, în 13% angină recurențială și în 2% din cazuri se instalează în timp un infarct miocardic. Efectele benefice se reduc datorită restenozărilor care ating apoximativ 13% în perioada primelor 3 luni și 28% după 6 luni.

Pentru a evita sau a diminua incidența restenozărilor se încearcă de cîțiva ani folosirea unor proteze endovasculare, care se plasează la nivelul unde s-a realizat angioplastia. Utilizarea acestor endoproteze este încă la început pentru a aprecia eficiența lor.

BIBLIOGRAFIE SELECTIVĂ

1. ALLISON H. W., RASSELL R. O., MANTLE J. A. et al. — Am. J. Cardiol., 1978, 41, 204.
2. AMBROSE J. A., WINTERS S. L., STERN A. et all. — J. Am. Coll. Cardiol., 1985, 5, 609.
3. AMSTERDAM E. A., LEE G., MASON T. D. — Am. Heart J., 1981, 102, 144.
4. ARMSTRONG P. W., CHIONG M. A., PARKER J. O. — Am. J. Cardiol., 1982. 49, 1849.
5. ARMSTRONG P. W. — Myocardial injury in instable angina. În „Unstable angina pectoris. Current concepts and management". Hugenholtz P. G. et al. (eds.). Schattauer — Stuttgart, 1985, p. 139.

Scanned with OKEN Scanner

6. BACKER A. E. — Unstable angina revisided: the pathologist view. În „Unstable angina pectoris. Current concept and management". Hugenholtz P. G. et al. (eds.). Schattauer — Stuttgart, 1985, p. 29.
7. BASHOUR T. T., MYLER R. K., ANDREAE G. E. et all. — Am. Heart J., 1988, 115, 850.
8. BERTRAND M. E. — Diagnostic approach to unstable angina with coronary arteriography. În „Unstable angina pectoris. Current concept and management". Hugenholz P. G. et al. (eds.), Schattauer — Stuttgart, 1985, pag. 119.
9. BOWDEN W. E., BOUGH E. W., BENHAM J. et all. — J. Am. Coll. Cardiol., 1983, 2, 11.
10. CAIRN J. A., GENT M., SINGER J. et all. — N. Engl. J. Med., 1985, 313, 1369.
11. CAPONE J. E., MAYER B. B., WOLFF N. M. et all. — Circulation, 1984, 70 (suppl. II), II-415.
12. CHIERCHIA S. — Unstable angina pectoris: pathophysiological concept derived from clinical observation. În „Unstable angina pectoris. Current Concept and Management". Hugenholtz P. G. et al. (eds.), Schattauer — Stuttgart, 1985, pag. 49.
13. COHN L. H., O'NEILL A., COLLINS J. J. Jr. — Surgical treatment of unstable angina up to 1984. În „Unstable angina pectoris. Current Concept and Management". Hugenholtz P. G. et al. (eds.). Schattauer, Stuttgart, 1985, p. 279.
14. CONTI C. — Am. J. Cardiol., 1978, 42, 837.
15. COWLEY M. J., Di SCIASCIO G., REHR R. B. et all. — Am. J. Cardiol., 1989, 63, 108 E.
16. De FEYTER P. J. — Am. Heart J., 1989, 118, 860.
17. De FEYTER P. J., SERRUYS P. W., van den BRAND et all. — N. Engl. J. Med., 1985, 313, 342.
18. DEVIES M. J., THOMAS A. C. — Br. Med. J., 1985, 53, 363.
19. DORROS G., COWLEY M. G., SIMPSON J. et al. — Circulation, 1983, 67, 723.
20. EPSTEIN S. E., PALMERT S. — Am. J. Cardiol., 1984, 54, 1245.
21. FALK E. — Circulation, 1985, 71, 699.
22. FAVALORO R. G., EFFLER D. B., CHEAN VECHAI C. et all. — Am. J. Cardiol., 1971, 28, 598.
23. FITZGERALD D. J., ROY L., CATELA F. et al. — N. Engl. J. Med., 1986, 355, 983.
24. FREUDENBERG H., LICHTLEN P. R. — Postmortal koronaro-angiographie. În „Koronaroangiographie", Lichtlen P. R. (eds.). Perimed — Straube, Erlangen 1979, pag. 342.
25. GHERASIM, L., CERIN GH., CINTEZA M., și colab. — Med. internă, 1988, 40, 155.
26. GOLDMAN B. S., WEISEL R. D., CHRISTAKIS G. et al. — Predcitors of outcome after coronary artery bypass graft surgery for instable angina. În „Unstable angina pectoris. Current Concept and Management". Hugenholtz P. G. et al. (eds.), Schattauer, Stuttgart, 1985, pag. 319.
27. GOTTLIEB S. O., WEISFELDT M. L., GERSTENBLITH G. — Propranolol for unstable angina in the era of Calcium antagonist. În „Unstable angina pectoris. Current Concept and Management" — Hugenholtz P. G. et all. (eds.), Schattauer, Stuttgart, 1985, pag. 171.
28. GUNNAR R. M., LOEB H. S., SCANLON P. J. et all. — Acquisitions nouvelles en pathologie cardiovascular, 1980, 22, 5.
29. HELFANT R. A. — Am. Heart J., 1982, 104, 69.
30. HUGENHOLTZ P. G., MICHELS H. R., SERRUYS P. W. et all. — Am. J. Cardiol., 1981, 49, 163.
31. HULTGREN H. N., SHETTINGER V. R., MILLER D. C. — Am. J. Cardiol., 1982, 50, 663.
32. JULIAN D. G. — The natural history of unstable angina. În „Unstable angina pectoris. Current Concepts and Management", Hugenholtz P. G. et al. (Eds.). Schattauer, Stuttgart, 1985, pag. 65.
33. KIMBIRIS D., ISKANDRIAN A., SARAS H. et all. — Am. J. Coll. Cardiol., 1983, 1, 724.
34. KRAUSS K. R., HUTTER A. M. Jr., De SANCTIS R. W. — Circulation, 1972, 45 (Supp. I), 66.
35. LEWIS H. D. Jr., DEVIS J. W., ARCHIBALD D. G. et all. — N Engl. J. Med., 1983, 309, 396.

Scanned with OKEN Scanner

CAPITOLUL XXXIII

INFARCTUL MIOCARDIC

A. MIHAIL

DEFINIȚIE

Infarctul miocardic este o necroză ischemică a unei porțiuni din mușchiul cardiac, consecință de cele mai multe ori a ocluziei complete a unei artere coronare, urmată de formarea unei cicatrici fibroase în cazurile cu evoluție favorabilă.

Termenii ocluzie coronariană sau tromboză coronariană nu sînt sinonimi cu cel de infarct miocardic. Deși de cele mai multe ori ocluzia coronariană acută se însoțește de necroza mușchiului cardiac în zona irigată de respectiva arteră, există ocluzii complete care nu se însoțesc de nici un fel de necroză, deoarece procesul lent ocluziv a permis dezvoltarea unei rețele colaterale de supleere. Cînd ateroscleroza coronariană stenozantă suferă unele remanieri, mai ales în timp scurt, în special fisurarea și ulcerarea plăcii de aterom, se poate dezvolta un trombus, care face ca lumenul vasului, pînă la acest eveniment încă permeabil, să devină complet obstruat. În aceste situații urmează o serie de procese care, într-un interval de timp de 15 minute—3 ore, sfîrșesc prin apariția necrozei miocardice. Fibrinoliza spontană sau intervențiile farmacologice pot împiedica uneori apariția necrozei miocardice.

În fine, sînt situații în care la examenul necroptic există necroză miocardică, fără modificări aterosclerotice semnificative (stenoze $\geqslant 50\%$ din lumenul vasului) sau fără trombus. În astfel de situații trebuie să se admită existența unui spasm coronarian prelungit, a unor modificări hemodinamice importante, consecință a unor tulburări de ritm sau a unei scăderi tensionale marcate și prelungite, sau a unei fibrinolize post mortem.

ETIOPATOGENIE

Infarctul miocardic acut (IMA) este una din cele mai frecvente și în orice caz cea mai gravă boală cardiacă. Frecvența sa a crescut dramatic în ultimile 3—4 decenii în toate țările dezvoltate socioeconomic, deși după

Scanned with OKEN Scanner

1970 se remarcă o tendință de scădere a incidenței în unele țări care au aplicat programe riguroase de prevenire a aterosclerozei (S.U.A., Canada, Danemarca). Peste 25% din totalul deceselor cardio-vasculare sînt datorite infarctului de miocard (IM) și este posibil ca aceste cifre să subestimeze amploarea bolii.

Pe statistici mai vechi, incidența IM recent la studiile necropsice de adulți a fost apreciată între 6—7% și 11,2% (Goetz și Gropper). Dacă se sumează însă atît IM recent, cît și cel vechi, cicatriceal, incidența necropsică atinge o proporție de 15—20%, cu remarca că unele infarcte foarte mici sau foarte recente, pot scăpa examenului anatomic.

Incidența IM acut în populația adultă nu poate fi apreciată cu exactitate, ea depinzînd de acuratețea metodelor de diagnostic utilizate (clinic, electrocardiografic, enzimatic, scintigrafic etc.), de tipul de populație studiată, de sexul și vîrsta pacienților. Cel puțin 25% din IM acute scapă diagnosticului clinic imediat (forme ambulatorii, silențioase) și sînt descoperite ca infarcte sechelare electrocardiografic sau la necropsie după un număr de ani. Dacă se are în vedere că o parte din infarctele miocardice transmurale și majoritatea infarctelor subendocardice conservă tardiv semne electrocardiografice nespecifice, se găsesc explicații suficiente pentru aprecieri retrospective epidemiologice aproximative.

În S.U.A. s-ar produce anual aproximativ 1,5 milioane infarcte miocardice acute, cifră care ilustrează prin ea însăși amploarea și gravitatea bolii.

IM acut este în general o afecțiune a adultului; el are o incidență maximă la bărbați în jurul vîrstei de 55 ani, iar la femei în medie în jur de 65 ani. În ultimele două decenii există o tendință de deplasare spre vîrste mai tinere și în prezent IM acut sub 40 de ani, nu mai este o excepție, atît la bărbați cît și la femei. Infarctul de miocard la tineri — cu sau fără factori de risc pentru ateroscleroză — a fost studiat intens în ultimii ani pentru particularitățile sale etiopatogenice și în special pentru cunoașterea mai exactă a istoriei naturale a bolii.

Infarctul de miocard, ca orice formă de cardiopatie ischemică, se produce mai frecvent la bărbat: raportul B/F este în medie de 3/1, cu variații între 2/1 și 4/1, dar acest raport este larg dependent de decada de vîrstă studiată. Astfel pe o statistică de 1 024 cazuri colectate de Wright și colab., raportul a fost de 4/1 între 50—59 ani, de 2/1 între 60—69 și de 1/1 între 80—90 ani.

I. Cauza de departe cea mai frecventă care determină IMA este **ateroscleroza coronariană stenozantă și obliterantă.** De regulă leziunile aterosclerozase coronariene sînt localizate pe coronarele mari epicardice, stenozele fiind semnificative sau critice (⩾75% din lumen) și adesea aproape oclusive (80—95% din lumen). Spre deosebire de angina pectorală care survine aproape totdeauna pe leziuni coronare critice, infarctul de miocard poate surveni uneori pe leziuni coronariene cu stenoză medie, dar cu placă de aterom complicată. Perfectarea ocluziei coronariene, care devine totală, se realizează în marea majoritate a cazurilor prin apariția unui trombus recent, consecința fisurării sau ulcerării plăcii de aterom, cu aderarea de trombocite și declanșarea secvențelor caracteristice coagulării. Rareori ocluzia coronariană se realizează printr-o hemoragie intraintimală în placa ateromatoasă (aproximativ 10% din cazuri) sau chiar

Scanned with OKEN Scanner

prin depunerea de mase trombocitare pe o placă minim denudată. Spasmul coronarian, indus de eliberarea de substanțe vaso-active — din care principala este T_xA_2 — completează ocluzia coronară, cel puțin în etapele inițiale ale constituirii trombozei coronare. Secvența mecanismelor patogenice care duc la tromboza coronară și ischemia miocardică severă prelungită — inclusiv constituirea necrozei miocardice (infarct) — este în bună parte similară cu cea întîlnită în angina instabilă (vezi „mecanisme fiziopatologice"), cu deosebirea că în IMA ocluzia este completă, prin trombus și spasm și oprirea fluxului coronar determină modificări morfologice miocardice ireversibile.

Incidența trombozei coronariene în cursul IMA a fost evaluată prin numeroase studii anatomopatologice, angiografice și de angioscopie coronariană. Pe baza datelor anatomopatologice prezența trombozei se situează între 10% și 75%, după cum referința se face la IM subendocardice (10—20%) și moartea subită (4—64%), sau în funcție de momentul efectuării examenului necropsic față de momentul declanșării simptomatologiei clinice (50—75%), ca și tipul de infarct (transmural 75% sau subendocardic 10—20%).

Pe baza datelor recente de angiografie coronariană (practicată în primele ore de la debut), incidența trombozei poate atinge 80—90%. Astfel Wood și colab., pe 517 cazuri de IMA explorate coronarografic, constată o incidență de 90% a trombozei cînd examenul s-a realizat în primele ore, pentru ca incidența să scadă la 54% cînd coronarografia s-a realizat la 12—24 ore de la debutul manifestărilor clinice sugestive de IMA.

Tromboza coronară acută ocupă astfel un loc etiopatogenic central în producerea IMA. Sintetizînd datele actuale clinicopatologice și de explorare angiografică, Willerson J. T. și colab. conchid următoarele:

a) există o strînsă asociație între ocluzia coronară acută și IMA regional, ca și o mare incidență a trombozei acute în IM transmural;

b) există o relație spațială în majoritatea cazurilor, între localizarea infarctului și tromboza acută în artera care irigă aria infarctată;

c) există o relație cronologică între vîrsta trombusului și vîrsta IMA;

d) de obicei se constată o lipsă de uniformitate în severitatea aterosclerozei, în arterele în care se dezvoltă trombi;

e) există o frecventă asociere a trombilor coronari cu leziunile arteriale focale — ruptură, eroziune de placă și hemoragie — care neîndoielnic predispun la formarea trombusului.

Ipoteza după care tromboza coronariană nu este cauza IMA, ci un proces secundar acestuia, nu mai este acceptată în prezent, deși unele date privind această relație nu sînt în întregime explicate. Printre aceste observații sînt de reținut: a) constituirea unei tromboze coronare fără dezvoltare de IMA; b) mica incidență a trombozei coronare în cazurile de moarte subită; c) apariția de IMA fără tromboză acută coronară; d) marea incidență a trombozei coronare în infarctele mari, transmurale sau cele complicate cu șoc cardiogen sau insuficiență cardiacă congestivă severă — sugerînd că infarctele mari predispun la formarea de trombi coronari. Aceste argumente desigur interesante, nu infirmă rolul patogenic primar al trombozei coronare în producerea IMA.

Scanned with OKEN Scanner

II. **Cauzele non-ateroscleroase de IMA,** deşi extrem de numeroase, sînt foarte rare în raport cu tromboza coronară pe ateroscleroză coronară stenozantă. O listă destul de largă a cauzelor posibile de IMA fără ateroscleroză coronară se găseşte în tabelul I.

Unele caracteristici generale sînt comune IM non-ateroscleros: apariţia la vîrste relativ mai tinere; absenţa factorilor de risc majori pentru ateroscleroză (HTA, fumat, hiperlipoproteinemie, factor eredofamilial, diabet); coexistenţa IMA cu o afecţiune care poate interesa în procesul patologic arterele coronare; caracterul, în general atipic al IMA sau mărimea sa relativ limitată.

În cazul IMA pe afecţiuni coronare non-aterosclerotice, se produce ca şi în cazul trombozei coronare, o oprire dramatică şi prelungită a fluxului coronar într-o regiune miocardică, de obicei prin tromboză secundară, compresie coronară, disecţie sau embolie, posibil spasm; uneori pe acelaşi vas coronar pot coexista leziuni ateroscleroase minime sau medii, nesemnificative din punct de vedere al iniţierii ocluziei coronare. Dintre cauzele non-ateroscleroase de IM acut mai importante sînt (tabelul I):

Tabelul I

Infarct miocardic fără AS coronară

După Cheetlin M. D., McAllister H. A., Castro C. M. (1975) — modificat.

Arterite:
- Sifilitică
- Granulomatoasă (b. Takayasu)
- Infecţioasă şi nespecifică
- Poliarterită nodoasă
- LED
- AR
- RAA
- Spondilită ankilozantă

Traumatism al arterei coronare
- Lacerare
- Tromboză
- Iatrogen

Leziune murală coronară cu boală metabolică sau proliferare intimală
- Mucopolizaharidoză (b. Hurler)
- Homocistinurie
- B. Fabry
- Scleroză intimală juvenilă
- Hiperplazia intimală asociată cu medicaţia contraceptivă steroidă sau cu perioada post-partum
- Pseudoxanthoma elasticum
- Fibroză coronară produsă prin radioterapie

Îngustarea luminală prin alte mecanisme
- Disecţie de aortă
- Disecţie de arteră coronară
- Spasm coronarian (Prinzmetal cu coronare normale sau după eliminarea nitroglicerinei)

Embolii artere coronare
- Endocardita infecţioasă
- Trombus din AS, VS
- Embolie din proteză valvulară
- Mixom cardiac
- Asociate cu chirurgie şi CEC şi arteriografie coronară
- Embolism paradoxal

Scanned with OKEN Scanner

Anomalii congenitale de arteră coronară
- Origine anormală a coronarei stîngi din AP
- Originea arterei coronare din sinusul Valsalva ant.
- Fistulă arteriovenoasă coronară sau arterio-camerală
- Anevrism de arteră coronară

Dezechilibru între necesități — aport de oxigen
- SA — toate formele
- Insuficiență aortică
- Intoxicație cu CO
- Tireotoxicoză
- Hipotensiune prelungită

Afecțiuni hematologice (tromboză în situ)
- Policitemia vera
- Trombocitoze
- Coagulare diseminată intravasculară

Hipercoagulabilitate, purpură trombocitopenică

Altele
- Contuzie miocardică
- IMA cu coronare normale

1. *Arteritele coronare* infecțioase sau inflamatorii sînt o cauză rară de IMA. Clasică este coronarita ostială sifilitică, cu angină pectorală și/sau IMA, dar această etiologie este astăzi neobișnuită. Mai frecvente sînt coronaritele în bolile de colagen, în special în poliarterita nodoasă (PAN), LED și artrita reumatoidă. Astfel PAN poate afecta pînă la 60—70% din cazuri la adult arterele coronare epicardice — mari și mici — ca și ramurile intramurale, prin proces arteritic, inclusiv tromboză și infarct. Arterita obliterantă și arterita granulomatoasă (Takayasu) dau excepțional IMA.

2. *Emboliile coronare și trombozele primare* reprezintă, de asemenea, o cauză rară de IMA. După date personale, pe verificări anatomice, embolia coronară s-ar întîlni între 1,57% și 5,7%, dar alte statistici furnizează procente mult mai mici (0,6—1,1%). Emboliile se pot face pe ramuri coronare mari (mai rar) fără ateroscleroză și cel mai adesea pe ramuri intramurale, peste 70% producîndu-se în regiunea de distribuție a coronarei stîngi. Embolia coronară este de regulă secundară endocarditei infecțioase, trombozelor de pe proteze valvulare, trombozei intraventriculare sau atriale stîngi, mixomului cardiac sau chiar embolizării calcare din stenozele aortice calcificate. Rareori afecțiuni hematologice cu potențial trombogen pot produce IMA prin tromboză coronară primară.

3. *Disecția spontană și traumatică a coronarelor* a revenit în actualitate, drept cauză posibilă de IMA, după apariția sa mai frecventă în cursul tehnicii de angioplastie coronară sau chiar după coronarografie selectivă. Este de asemenea clasică disecția de coronare în cursul anevrismului disecant de aortă ascendentă, uneori în sarcină sau chiar secundară manevrelor de resuscitare cardio-respiratorie.

4. *Anomaliile congenitale ale arterelor coronare,* fie izolate — cu originea ectopică a unei coronare din artera pulmonară —, fie asociate cu alte anomalii congenitale ale inimii, pot da variate forme clinice de cardiopatie ischemică, inclusiv IMA sau moarte subită. Pe date angiografice, anomalii congenitale ale arterelor coronare, cu ischemie miocardică, s-ar găsi în 0,83% din cazurile studiate, mai mult decît incidența necropsică de 0,28%.

Scanned with OKEN Scanner

5. *Boala vaselor mici* (cu diametrul mai mic de 1 mm) *intramiocardice* este din ce în ce mai implicată în producerea ischemiei miocardice, inclusiv a unor cazuri de IMA. Aceste vase rămîn neafectate de ateroscleroză, dar dezvoltă hiperplazie intimală și a mediei, îngustarea lumenului și chiar tromboză, mai ales în unele condiții patologice (HTA, diabet zaharat, amiloidoză, boli de colagen, cardiomiopatii). Tipul de modificări patologice depinde de localizarea leziunilor, de obicei subendocardice.

6. *Infarctul acut de miocard perioperator* se întîlnește în chirurgia coronară, cu o frecvență care nu poate fi neglijată. Complicația s-ar produce la aproximativ 5% din revascularizările coronare chirurgicale elective. În studiul CASS, apariția IMA perioperator — apreciată prin unda Q și/sau enzimatic — a fost de 6,4%, proporție semnificativă dacă se are în vedere că anual se efectuează pe glob peste 200 000 *by-pass*-uri aortocoronariene. Incidența IM perioperator este de obicei corelată cu tromboza precoce a venei folosite în *by-pass*, ca și cu numărul de *by-pass*-uri.

7. *Infarctul de miocard cu coronare angiografic normale* și absența oricărui trombus la examenul anatomic, a fost semnalat mai ales la tineri. Aproximativ 6% din IMA și 25% din IM sub 35 ani nu ar avea ateroscleroză demonstrabilă prin arteriografie coronară sau examenul necropsic. Fibrinoliza spontană pare să joace un rol important în repermeabilizarea precoce a unei coronare anterior trombozată. Alte explicații posibile includ: creșterea nevoilor miocardice de O_2 în prezența unei rezerve coronare reduse; boala arterelor coronare mici; embolii trombocitare. Spasmul coronar pe artere coronare normale sau pe leziuni ateromatoase puțin semnificative pare a fi explicația cea mai plauzibilă. Este foarte probabil că o parte din observațiile de infarct miocardic acut cu coronare angiografic normale sînt produse prin combinarea spasmului coronar și trombozelor mici, probabil induse de modificări endoteliale minime sau plăci minime, care nu sînt aparente la coronarografie.

8. În ultimul timp abuzul de cocaină a fost incriminat în producerea unui IMA, indus prin spasm coronar pe artere normale sau/și creșterea nevoilor miocardice de O_2.

MORFOPATOLOGIE

Existența infarctului propriu-zis este semnalată uneori de existența unei plăci lăptoase pe pericardul visceral; aspectul macroscopic este însă în funcție de vîrsta infarctului. Necroza miocardică — în mărime de minim 2 cm — este identificată macroscopic după 24—36 ore de la declanșarea simptomatologiei, iar microscopic după aproximativ 4—6 ore. Sînt interesante de menționat criteriile morfologice ce permit afirmarea diagnosticului de IMA, mai ales în acele cazuri în care decesul a îmbrăcat aspectul de moarte subită. Aceste leziuni constau din necroză de coagulare a miocitelor, degenerescență miofibrilară și miofibriloliză. Necroza de coagulare reprezintă un criteriu morfologic patognomonic pentru IMA și poate fi recunoscută printr-o eozinofilie foarte marcată a citoplasmei miocitelor și pierderea structurii nucleului. Procesul de necroză intere-

Scanned with OKEN Scanner

sează concomitent capilarele, structurile interstiţiale şi nervii. Degenerescenţa miofibrilară şi miofibriloliza sînt mai puţin specifice decît necroza de coagulare pentru afirmarea IMA. Aceste leziuni sînt consecinţa anoxiei şi se remarcă mai ales la periferia IMA.

În caz de degenerescenţă miofibrilară se remarcă fragmentarea miofibrilelor, care apar ca benzi transversale neregulate (ca o consecinţă a contractării sarcomerelor), nucleii rămînînd de regulă nemodificaţi. Acest tip de leziune nu este patognomonic pentru IMA, constatîndu-se şi în alte eventualităţi ca: feocromocitom, transplant cardiac, purpură trombocitopenică, perfuzia prelungită de catecolamine, ocluzie coronariană temporară, şoc electric extern.

Miofibriloliza este definită prin dispariţia miofibrilelor ca o consecinţă a vacuolizării fibrelor; ea apare în situaţii variate, cum ar fi cardiomiopatia etilică sau alte cardiopatii care se însoţesc de un debit cardiac mic.

Macroscopic, zona de necroză miocardică se prezintă ca o zonă deprimată, palidă, cu nuanţă gălbuie murdară, uneori cu mici zone hemoragice roşii-violacee. Un lizereu hiperemic, neregulat, separă zona infarctată de cea sănătoasă.

Cam după o săptămînă de la debut, infarctul apare net conturat, iar culoarea sa este galben-verzuie. Microscopic necroza fibrelor miocardice este evidentă, alături de vase de neoformaţie şi de apariţia ţesutului de granulaţie. Este perioada de curăţire a zonei de necroză infiltrată de leucocite şi macrofage.

Faza de cicatrizare începe din săptămîna a treia, colagenul substituindu-se ţesutului de granulaţie. Procesul de cicatrizare se perfectează în circa 6 săptămîni. În locul zonei de necroză apare cicatricea fibroasă, retractilă, care în timp devine alb-sidefie.

Infarctul de miocard poate fi transmural sau netransmural (intramural, subendocardic).

Aşadar există trei stadii morfologice prin care trece un infarct de miocard: necroza miocardică, rezorbţia necrozei cu apariţia ţesutului de granulaţie şi în fine cicatrizarea zonei necrozate.

Din numeroasele studii dedicate acestor aspecte, rezultă că un infarct mic, redus ca întindere, necesită pentru cicatrizare circa 2 săptămîni, pe cînd un infarct întins necesită cinci săptămîni sau chiar mai mult.

O formă deosebită, infarctul hemoragic, a fost constatat în urmă cu peste 20 de ani, în asociaţie cu proceduri chirurgicale necesitînd un *by-pass* cardio-pulmonar precum şi după *by-pass* aorto-coronarian. Mai recent, au fost observate asemenea infarcte în cursul tratamentului trombozei coronariene cu diverşi agenţi trombolitici. Hemoragiile nu apar numai în centrul necrozei ci şi în zonele „de tranziţie" dintre ţesutul necrotic şi ţesutul viu şi pot depăşi zona infarctată. Infarctul hemoragic este de obicei intramural.

În infarctele miocardice de o oarecare mărime, grosimea peretelui ventricular se poate reduce apreciabil (la cîţiva milimetri) şi să conducă la apariţia unui anevrism cronic al peretelui ventricular. Anevrismul cronic al peretelui ventricular stîng (VS) apare mai frecvent în infarctul de miocard anterior întins. Gradul de dilatare a pungii anevrismale este variabil, iar consecinţele hemodinamice depind de mărimea anevrismului

Scanned with OKEN Scanner

și de calitatea miocardului restant. Adesea pereții anevrismului pot fi infiltrați cu săruri de calciu, iar în interiorul pungii anevrismele se pot forma frecvent chiaguri organizate, din care se pot rupe fragmente, ceea ce determină embolii cu repetiție.

Infarctul de miocard interesează de preferință VS, dar se poate extinde și la ventriculul drept și la atrii, în special atriul drept.

Infarctul ventriculului drept (VD) are o incidență medie de 10—15%, cu extreme între 7 și 34%. Localizarea infarctului numai la VD este între 1,7 și 2%. Importanța infarctului VD, descrierea clinică și implicațiile hemodinamice și terapeutice sînt de dată mai recentă. De cele mai multe ori este vorba de un infarct miocardic postero-inferior cu extindere la VD. În 1/4—1/5 din cazuri există o cointeresare a atriului drept (AD). Leziunea de necroză miocardică caracteristică este totdeauna posterioară și adesea interesează în mod egal VD, VS și septul, deoarece artera obstruată este coronara dreaptă, care de regulă irigă aceste zone.

Infarctele pot fi și atriale. Aproape totdeauna este vorba de extinderea unui infarct postero-inferior la atrii, în special la AD. Incidența acestora variază în medie între 3,7 și 7,5%, în mod cu totul excepțional existînd o localizare numai atrială. Cel mai frecvent este interesată urechiușa, care este trombozată, explicînd astfel prezența emboliilor pulmonare sau sistemice. Infarctele atriale se complică frecvent cu ruptură și hemopericard.

Sediul infarctului de miocard este dependent de artera coronară trombozată, de tipul de circulație coronariană și de existența unei circulații colaterale. Obstrucția arterei interventriculare anterioară determină un infarct anterior, anteroseptal sau anteroapical. Obstrucția arterei coronare drepte se însoțește de un infarct posterior sau inferior, putînd fi interesată și jumătatea posterioară a septului interventricular sau regiunea apicală. Obstrucția arterei circumflexă determină un infarct lateral sau postero-lateral. Infarctul de miocard se poate extinde de la peretele ventricular la sept și/sau la mușchii papilari. În 0,5—1% din cazuri se produce perforarea septurilor sau ruptura unui mușchi papilar.

Infarctul de miocard în circa 15% din cazuri se poate complica cu ruptura cordului și cu hemopericard.

Cordul poate fi de mărime normală sau mărit de volum (prin dilatare și hipertrofie ventriculară stîngă, dreaptă sau biventriculară), în funcție de cardiopatiile asociate — leziuni valvulare, miocardiopatii diverse, HTA, hipertensiune pulmonară, bronhopneumopatii cronice etc.

FIZIOPATOLOGIE

Fiziopatologia IMA are foarte multe elemente contigente cu etiopatogenia și morfopatologia sa. Ea nu se deosebește decît parțial de fiziopatologia ischemiei miocardice acute, cu precizarea că necroza miocardică specifică infarctului este precedată de tulburări biochimice și metabolice ischemice cu ritm de desfășurare rapid, progresiv și grav. Componentele „cascadei ischemice“ (vezi „Cardiopatia ischemică nedureroasă“) se regăsesc și în cazul IMA.

Scanned with OKEN Scanner

Din punct de vedere didactic, elementele cele mai importante de fiziopatologie a IMA cuprind: efectele biochimice și metabolice ale ischemiei, consecințele electrofiziologice și tulburările hemodinamice.

1. **Efectele biochimice și metabolice ale ischemiei.** În termeni generali, ischemia are cel puțin două rezultate la nivel celular: producerea inadecvată de ATP (fosfați macroergici) și acumularea de cataboliți potențial nocivi.

În condiții aerobiotice normale, miocardul își procură energia primară din fosforilarea oxidativă, proces localizat în mitocondrii. Întrucît miocardul nu are rezervă de O_2, din primele minute ale unei ischemii severe se produce o scădere importantă a producției de fosfați macroergici (ATP și creatinfosfat — CP), care la un nivel sub 20% față de normal, are consecințe practic ireversibile. Sînt interferate schimburile transsarcolemale cu acumulare intracelulară de Na^+ pierdere extracelulară de K^+, supraîncărcare intracelulară de Ca^{2+} cu reducerea preluării sale de reticulul sarcoplasmic, precum și activarea fosfolipazelor și proteazelor endogene cu consecințe lezionale pe structurile sarcolemale.

La nivelul celular, în ischemie sînt afectate glicoliza, metabolismul acizilor grași — care în condiții normal aerobiotice, furnizează 60—90% din energia miocardică — metabolismul proteic și toate lanțurile biochimice dependente de ele. Astfel se acumulează lactat, H^+, NADH, acetil-CoA, nucleozide adeninice și mai ales radicali liberi de O_2. Acumularea cataboliților interferă cu metabolismele intracelulare, accentuează alterarea celulară și a sarcolemei, deja afectate. Așa cum s-a demonstrat în ultimul timp, ischemia severă crește și producția de radicali liberi de O_2 care contribuie la dezvoltarea leziunilor ireversibile la nivel mitocondrial, în reticulul sarcoplasmic și pe membranele celulare. Natura procesului biochimic care produce în final moartea celulelor miocardice, în condițiile ischemiei severe poate fi explicată prin depleția de ATP, scăderea pH, acumularea excesivă intracelulară de Ca^{2+}, creșterea producției de radicali liberi, activarea fosfolipazelor și alte reacții care produc degradarea sarcolemală și blocarea mecanismelor metabolice celulare (tabelul II).

Pierderea integrității funcționale a membranelor celulare — în condițiile leziunilor ireversibile celulare — are drept urmare eliberarea în mediul pericelular și apoi în circulație, de constituenți citoplasmatici relativ specifici celulelor miocardice, ca aminotransferaze (SGOT), creatinkinaza (CK), lactic dehidrogenaza (LDH), mioglobina. Creșterea nivelelor sau activității plasmatice a acestor enzime, constituie baza enzimatică a diagnosticului de IMA și în bună parte a întinderii sale. Estimarea enzimatică a întinderii IMA comparativ cu alte date biochimice și morfologice, poate avea unele imperfecțiuni, ținînd de posibila degradare locală a enzimelor eliberate, inactivarea lor în limfă, schimburile de enzime între compartimentele vasculare și extravascular, *clearance*-ul lor din circulație. Cu toate acestea, nivelele enzimatice raportate la timp, în special pentru CK-MB, constituie markerul biologic cel mai precis al întinderii necrozei miocardice.

2. În ischemia miocardică acută au loc complexe **fenomene electrice**, care succed celor biochimice și metabolice, și parțial celor mecanice. Evenimentele electrofiziologice principale sînt constituite din modificările morfologice ale complexului QRS și ale fazei terminale și din

Scanned with OKEN Scanner

Tabelul II

Modificări biochimice și morfopatologice* în IMA experimental
(modificat după Robbins S.L. și colab.)

Durata	Metab. celular	MI electronică	MI optică	Macroscopie	Observații
1	2	3	4	5	6
0—15 min.	— Lanțul respirator se blochează cu toate componentele reduse — Depleție de fosfați macroergici — acumularea intracelulară de H^+ — activarea fosforilazei, promovarea glicolizei anaerobe, apariția de ac. lactic — inhibiția oxidării ac. grași și amino-acizilor — depleția de compuși adenilici, eliberarea de adenozină				reversibil
15—30 min.	— Reducerea ATP la 60%, cu depleție de K^+ și creșterea de Na^+ și Ca^{2+}	Umplerea mitocondrială			
— 30 min. 4 ore	— Reducerea ATP sub 30% — Acumularea masivă de Ca^{2+} — Activarea fosfolipazelor sarcolemale — Pierdere de enzime și cofactori	Disrupție sarcolemală Mitocondrii deformate, cu granule amorfe Acumularea masivă de Ca^{2+} intracelular Edem intermiofibrilar	Ondulații marginale ale miofibrilelor		ireversibil

* La om, datorită circulației sau obstrucției incomplete, fenomenele reversibile persistă de obicei 4—6 ore, cel puțin la periferia zonei de necroză.

Scanned with OKEN Scanner

Tabelul II (continuare)

1	2	3	4	5	6
4—18 ore	— Lichidul intra- şi extracelular la echilibru biochimic	— Relaxare miofibrilară cu benzi proeminente — Agregare şi marginare a cromatinei nucleare	Începutul necrozei de coagulare Edem Hemoragie Neutrofile marginale		ireversibil
18—24 ore			Picnoza nucleilor Citoplasma oxifilă contractată	Paloare	
24—28 ore			Pierderea nucleilor şi a striaţiilor Infiltrat masiv interstiţial cu neutrofile şi mononucleare	Paloare, uneori hiperemie	
2—4 ore			Debut de transformare grăsoasă	Margini hiperemice Subţiere centrală Pericardită	
4—40 zile			Transformare grăsoasă	Maximum de subţiere Debut marginal de cicatrizare	
6 săpt.				Cicatrice completă	
Perfuzie în fază ireversibilă			— Necroză cu benzi de coagulare — „No reflow phenomen“ (edem masiv interstiţial, microtromboze, hemoragie intranecrotică)	Paloare cu hemoragie centrală	

tulburările de ritm și de conducere; primele sînt în corelație directă cu gradul ischemiei și eventual al necrozei consecutive, cu localizarea și amploarea acestor procese (de unde importanța lor pentru diagnosticul IMA), iar cel de al doilea mai degrabă cu caracterul neomogen al ischemiei care determină instabilitatea electrică a inimii.

Modificările complexului QRS și ale fazei terminale în IMA au o evoluție dinamică specifică și sînt în mare parte caracteristice (vezi subcapitolul „diagnosticul electrocardiografic"). Evenimentul metabolic elementar care produce anomaliile electrice în ischemia acută este depleția de fosfați macroergici (în special ATP și creatin fosfat), cu alterarea activității ATP-azei de membrană, care comandă pompa sarcolemală de Na^+ și K^+. Această „pompă de sodiu" metabolic dependentă, menține o concentrație extracelulară de K^+, conform gradientului chimic. Reducerea K^+ intracelular sau acumularea în exces de K^+ extracelular sau ambele fenomene, au efecte specifice pe polaritatea membranelor celulare, de unde modificările caracteristice și dinamice ale segmentului ST. S-a arătat de asemenea că supradenivelarea segmentului ST în IMA se asociază cu reducerea tensiunii O_2 sub 65% și mărirea supradenivelării se corelează cu modificările tensiunii O_2 intramiocardic. De asemenea, zona necrozată din IMA nu mai contribuie la geneza impulsului electric sau la propagarea sa, ceea ce permite înregistrarea potențialelor electrice de profunzime, practic a potențialului endocavitar de depolarizare negativ și a undei Q pe electrocardiograma convențională.

Alterările de electrofiziologie celulară induse de ischemie explică instabilitatea electrică a inimii, mai precis aritmogeneza atît de comună IMA. Aritmogeneza este produsă de efectul global neomogen al ischemiei asupra miocardului și implicit de neomogenitatea electrică, celulele miocardice de lucru și cele ale țesutului excitoconductor avînd perioade refractare diferite în raport cu intensitatea și durata ischemiei. În plus, leziunile de la nivelul țesutului de conducere, generează tulburări de conducere tranzitorii sau de durată — în cursul IMA.

Din datele experimentale și cele clinice (monitorizarea în unități coronariene) s-a conchis că există 3 faze de aritmogeneză în evoluția IMA: a) fază foarte precoce (sub 30 minute de la instalarea ocluziei coronare, în faza instalării ischemiei) cu apariția fibrilației ventriculare primare, datorită activării lente și neomogene a miocardului ischemic și apariția de multiple zone de reintrare; b) faza intermediară (între 6—72 ore), în care aritmiile apar în special prin automatismul crescut al fibrelor Purkinje ischemice; c) faza tardivă (după 72 ore), în care aritmiile se produc prin circuite de reintrare între miocardul necrozat și cel sănătos.

După introducerea trombolizei coronare și obținerea reperfuziei zonelor miocardice grav ischemiate, au fost amplu studiate aritmiile de reperfuzie, deosebite net de aritmiile de ocluzie (la instalarea ischemiei). Gradientele chimice și electrice produse de spălarea metaboliților și electroliților acumulați în zona ischemică — din nou reperfuzată — sînt probabil responsabile de dereglările electrofiziologice. Reperfuzia se însoțește de modificări, în zona anterior ischemică în concentrația K^+, Ca^{2+}, H^+, catecolaminelor (eliberate local în țesutul ischemic), fosfolipidelor membranare. Aceste substanțe, și probabil și altele, sînt responsabile de apariția mecanismelor ectopice și circuitelor de reintrare.

Scanned with OKEN Scanner

Din ansamblul datelor acumulate pînă în prezent se acceptă astfel cel puțin 3 mecanisme fundamentale care ar explica aritmogeneza în ischemia miocardică acută, inclusiv în IMA: creșterea automatismului local, fenomenul de reintrare (micro- și macrocircuite), intricarea ambelor mecanisme. Mecanismele intime biochimice implicate în geneza tulburărilor de ritm și de conducere ar include: acumularea de K^+ în spațiul extracelular, datorită deprimării Na^+—K^+—ATP-azei; acidoza urmînd acumulării de acid lactic; excesul de catecolamine; acumularea de metaboliți toxici, în special de lisfosfogliceride și posibil acilcarnitină.

3. **Tulburările hemodinamice.** Urmarea modificărilor metabolice induse de ischemia miocardică sînt disfuncția miocardică segmentară, sistolică și diastolică, tulburările performanței ventriculare și eventual — dacă necroza miocardică este întinsă — ale parametrilor hemodinamici generali. Amploarea acestor tulburări este dependentă de mărimea zonei necrozate, de starea miocardului restant, de amplitudinea reacțiilor compensatorii, de timpul scurs de la instalarea infarctului, precum și de prezența complicațiilor.

Efectele pe funcția contractilă (sistolică), deși nu sînt primele modificări hemodinamice în „cascadă ischemică" sînt cele mai importante în IMA; ele sînt segmentare și privesc atît zona de necroză, cît și pe cea cu ischemie din jurul necrozei și restul miocardului ventricular aparent neafectat. Inițial apare asincronia de contracție, iar zona cu necroză miocardică devine akinetică și apoi diskinetică. În zona „la risc" din jurul necrozei constituite, contracția este hipokinetică, dar hipokinezia poate fi reversibilă, dacă ischemia miocardică se reduce. În restul miocardului ventricular se poate înregistra o hiperfuncție compensatorie contractilă cu hiperkinezie — prin mecanism Frank-Starling și creșterea nivelelor circulante de catecolamine. Creșterea motilității regiunii neinfarctate poate persista pînă la 2 săptămîni de la debutul infarctului.

Modificările de contracție segmentară din infarct sînt urmate variabil — dacă sînt suficient de mari — de alterarea principalilor parametri ai funcției de pompă a inimii: debit bătaie, FE, debit cardiac, TA. Există în general o relație lineară între parametrii specifici ai funcției ventriculare stîngi, simptomele clinice și mărimea zonei infarctate. La o reducere de aproximativ 8% din masa VS se constată numai o reducere a distensibilității diastolice (creșterea complianței), fără afectarea funcției sistolice; cînd segmentul miocardic cu tulburări de contractilitate depășește 10% se reduce FE, iar la o afectare de 15% cresc presiunea și volumul telediastolic. Insuficiența ventriculară stîngă se produce aproximativ la o reducere cu 25% a masei contractile a VS, iar șocul cardiogen cînd necroza miocardică depășește peste 40% din masa miocardului VS. De obicei IMA anterior provoacă disfuncție ventriculară mai severă decît infarctul inferior, datorită ariei mai mari de miocard ventricular stîng perfuzată de artera coronară stîngă și ramurile sale. În IM netransmural — ca prim accident coronarian acut — alterarea funcției ventriculare este de obicei mai puțin severă decît în IM transmural.

Tulburările funcției sistolice în IMA sînt dependente nu numai de localizarea și întinderea zonei infarctate, dar și de contractilitatea miocardului restant (normală sau afectată prin cicatrici de infarct sau prin

Scanned with OKEN Scanner

ischemie cronică), strîns corelată cu debitul coronar de perfuzie. Reducerea contractilității regiunii neinfarctate poate fi urmarea ischemiei miocardice prin hipotensiune arterială, dar mai ales a ischemiei la distanță, rezultat al irigării acestei regiuni de colaterale care iau naștere în regiunea vasului obstruat. Aceste date explică aparenta necorelație întîlnită uneori în unitățile coronariene, dintre întinderea IMA și gradul afectării funcției de pompă.

Mecanismul prin care ischemia afectează funcția sistolică nu este bine cunoscut, dar el este strîns corelat cu concentrația Ca^{2+} intracelular. În mod normal, contracția este inițiată de eliberarea rapidă de Ca^{2+} din reticulul sarcoplasmic, care se combină pe receptori periferici cu proteina reglatoare — troponina —, care la rîndul său mediază cuplarea actinei cu miozina și deci contracția. Este necesară o creștere critică a concentrației de Ca^{2+} intracitoplasmatic, în vecinătatea reticulului sarcoplasmic pentru a realiza eliberarea rapidă de Ca^{2+} din acesta. În condițiile ischemiei se produce o scădere a pH intracelular, care reduce sensibilitatea reticulului sarcoplasmic la concentrația locală de Ca^{2+}, ceea ce are drept rezultat scăderea eliberării de Ca^{2+} intracelular. Pe de altă parte, creșterea intracelulară de H^+ indusă de ischemie, interferă cu interacțiunea Ca^{2+} pe proteinele contractile.

Dacă injuria miocardică prin ischemie este severă, schimburile transsarcolemale de Na^+, K^+, Ca^{2+} sînt compromise. Reducerea depozitelor miocardice de ATP conduce la creșterea intracelulară de Na^+ și Ca^{2+}, la reducerea preluării de Ca^{2+} de către reticulul sarcoplasmic și la reducerea extrusiei de Ca^{2+}. Rezultanta acestor procese este acumularea de Ca^{2+} în exces, intracelular și mitocondrial, care deprimă și mai mult producerea de ATP. Acumularea de Ca^{2+} intracelular pare să fie responsabilă — cel puțin în parte — de moartea celulelor în miocardul ischemic. Pe de altă parte, acumularea în exces de Ca^{2+} intracelular în ischemia severă sau necroză poate fi pusă în evidență prin scintigrama miocardică cu Tehnetiu — 99C pirofosfat, aviditatea țesutului miocardic ischemic pentru trasor, fiind dependentă de acumularea de Ca^{2+} mitocondrial și intracelular.

Ischemia miocardică și infarctul alterează segmentar nu numai proprietățile contractile ale inimii (performanța sistolică) dar și *caracteristicile diastolice ventriculare*, modificînd relația presiune-volum. În ordinea apariției fenomenelor în „cascadă ischemică", disfuncția diastolică precede pe cea sistolică și este un indicator mai sensibil al funcției miocardului ischemic. În fapt, relaxarea miocardică ventriculară este efectul interacțiunii dintre procese active și pasive. În faza inițială a diastolei, izovolumică, relaxarea este un proces activ, dependent de energia rezultată din disociația actinei și miozinei. Ischemia miocardică reducînd fosfații macroergici, afectează recaptarea Ca^{2+} în reticulul sarcoplasmic, prelungind astfel contracția.

Pe planul mecanicii ventriculare, în IMA se produce inițial o creștere a complianței VS, datorată în primul rînd zonei infarctate, dar și zonelor adiacente de miocard ischemic. Astfel crește timpul de relaxare izovolumică, scade viteza maximă de umplere și fracția de umplere a VS în prima treime a diastolei și crește presiunea telediastolică în VS. După o perioadă de aproximativ 2 săptămîni de la debutul infarctului, pe măsură ce edemul lasă loc unei cicatrice laxe, se produce o reducere a com-

Scanned with OKEN Scanner

plianței VS, presiunea telediastolică tinde să devină normală, iar volumul telediastolic suferă o creștere corespunzătoare.

Ca și pentru alterarea funcției sistolice, amploarea anomaliilor diastolice se corelează cu mărimea IM inițial. Deși ambele tipuri de disfuncție ventriculară — sistolică și diastolică — coexistă în evoluția IMA, totuși disfuncția diastolică poate explica singură congestia venoasă și capilară pulmonară, chiar în absența unei disfuncții contractile sistolice.

În IMA disfuncția segmentară sistolică și diastolică sînt constante, dar dificil de obiectivat, chiar prin metodele moderne noninvazive. Ele pot antrena *modificări ale parametrilor globali de funcție ventriculară*, cînd sînt relativ întinse, cînd coexistă cu ischemie miocardică cronică sau la distanță de infarct — în miocardul aparent sănătos — sau cînd compensarea miocardului sănătos nu este eficientă.

Primele anomalii privesc parametrii de funcție ventriculară diastolică. Creșterea inițială a rigidității ventriculare în zona cu necroză și ischemie severă, afectează umplerea ventriculară, cînd presiunea de umplere a VS este sub 12 mmHg. Se acceptă că este necesară în IMA o presiune telediastolică VS de aproximativ 18 mmHg, pentru a asigura o presarcină corespunzătoare, un debit bătaie și DC adecvat. Orice scădere a presiunii de umplere ventriculară, afectează rapid debitul cardiac, conducînd la un sindrom de debit cardiac mic.

Parametrii de contractilitate ventriculară globală se modifică după ce au survenit modificările de funcție diastolică. Ei pot fi apreciați prin scăderea debitului bătaie, prin creșterea presiunii de umplere și mai ales prin scăderea FE a VS. Deteriorarea hemodinamică este mai severă, dacă la disfuncția sistolică și diastolică *per se*, se adaugă tahi- sau bradiaritmii, pierderea pompei atriale, tulburări de conducere atrioventriculară sau complicații mecanice ale infarctului. Scăderea marcată a debitului sistolic al VS, conduce de obicei la o scădere a presiunii aortice și a perfuziei coronare, condiții care intensifică ischemia miocardică și inițiază un cerc vicios, care conduce la o alterare progresivă a performanței ventriculare. Pe de altă parte, scăderea FE și incapacitatea VS de a se goli adecvat, duce la o creștere a presarcinii, cu dilatarea peretelui ventricular bine perfuzat. Acest mecanism compensator care tinde să restaureze debitul sistolic, este numai parțial benefic, pentru că crește post-sarcina și consumul miocardic de oxigen, potențînd ischemia miocardică.

Tulburările hemodinamice generale în IMA sînt de amploare variată, dependente de factori cardiaci și extracardiaci. Astfel DC, FE, PTDVS și TA pot evolua în sens diferit, permițînd definirea profilului hemodinamic pentru fiecare caz în parte. Precizarea gradului de disfuncție ventriculară în IMA se poate face prin metode neinvazive sau mai precis invazive. Acestea ajută la definirea claselor funcționale în IMA, așa cum au fost precizate pe criterii clinice în clasificarea Killip și Kimball sau pe criterii hemodinamice în clasificarea Swan, Forrester și colab.

4. Un aspect interesant în fiziopatologia IM privește **remodelarea ventriculară:** ea este un proces complex, începe în timpul fazei acute, în regiunea cu infarct, dar continuă în lunile și chiar anii următori, mai ales în zonele ventriculare fără infarct. Ea se manifestă prin expansiunea infarctului sau/și dilatație ventriculară globală, cu toate consecințele acestora asupra performanței ventriculare (fig. 1).

Scanned with OKEN Scanner

Expansiunea infarctului constă dintr-o creștere a ariei de infarct printr-o reașezare macroscopică a structurii miocardului necrozat, cu subțierea peretelui și dilatarea infarctului. Expansiunea are loc după cîteva zile de la producerea unui infarct transmural, se corelează direct cu mărimea infarctului și este mai frecventă în infarctele anterioare decît în cele inferioare. Cînd peretele ventricular este hipertrofiat înaintea constituirii infarctului acut, expansiunea infarctului este improbabilă. Din punct de vedere hemodinamic, expansiunea infarctului afectează suplimentar funcția ventriculară sistolică, reducînd și mai mult FE. Ea poate conduce la formarea relativ precoce a unui anevrism ventricular, la insuficiență mitrală prin disfuncție de pilier sau apariția de aritmii și în final la dilatație ventriculară precoce postinfarct, fiecare cu consecințe hemodinamice.

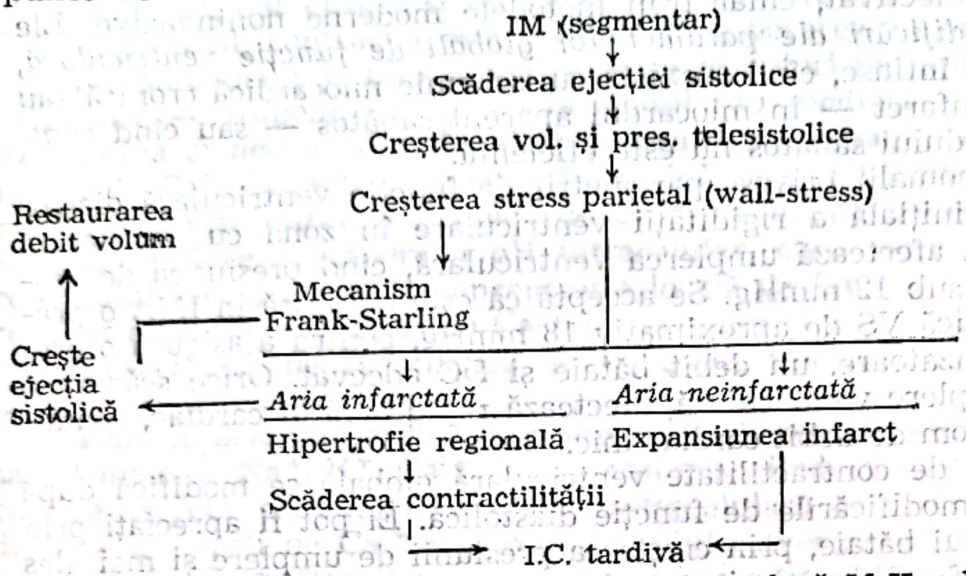


Fig. 1. — Mecanismele remodelării ventriculare (după McKey R. G. și colab.).

După luni sau ani de zile de la producerea IM, poate să apară de asemenea o *dilatație ventriculară globală*, precedată de hipertrofie compensatorie ventriculară în regiunea neafectată. Hipertrofia se constituie datorită supraîncărcării de volum și presiune (fig. 1) pe regiunea ventriculară neinfarctată. Hipertrofia adaptativă poate să compenseze temporar disfuncția segmentară sistolică indusă de infarctul însăși, și să explice unele ameliorări ale parametrilor hemodinamici observați în săptămînile sau lunile următoare constituirii infarctului. În timp, hipertrofia se însoțește de o descreștere a contractilității — mai ales în cazul unui infarct vechi mare, a unor episoade ischemice acute recurente sau a ischemiei cronice — cu dilatație cardiacă și insuficiență cardiacă congestivă postinfarct.

TABLOU CLINIC

MANIFESTĂRILE PREMONITORII ALE IMA

În aproape 1/2 din cazurile de IMA, manifestările clinice și tabloul patologic apar la persoane aparent sănătoase, fără nici o manifestare anterioară, care ar putea fi încadrate într-o formă de cardiopatie ischemică,

sau fără un factor declanşator definit. În schimb, la aproximativ 1/3 din cazuri — iar după unele statistici retrospective la aproape 60% —, apariţia IMA este semnalată printr-o serie de manifestări, care în general sînt etichetate ca manifestări premonitorii infarctului sau ca angină instabilă sau iminenţă de infarct (B. Theodorescu). Unii autori definesc aceste elemente ca „prodroamele infarctului miocardic", termen relativ impropriu, întrucît prin definiţie prodroamele se referă la toate modificările stării de sănătate cuprinse în intervalul de 1—3 luni, pînă la momentul cînd boala devine evidentă, apariţia bolii fiind obligatorie.

În prezent „manifestările premonitorii ale infarctului de miocard" se referă numai la tipurile de dureri ischemice coronariene care preced cu o perioadă de ore, zile sau cîteva săptămîni constituirea infarctului, şi nu la alte tulburări nespecifice — ca fatigabilitate, dispnee, nelinişte, senzaţie de rău general etc. — care pot sau nu preceda constituirea infarctului.

Termenii folosiţi pentru definirea durerilor ischemice miocardice care pot preceda instalarea IMA au fost extrem de variaţi, de la emiterea cu aproape 50 de ani în urmă a conceptului unei condiţii patologice (nosologice) situată între angina pectorală clasică şi IMA. Dintre termenii întrebuinţaţi trebuie amintiţi: „insuficienţa coronariană acută", „sindromul coronarian intermediar", „perioada premonitorie a IMA", „angina preinfarct", „infarctul miocardic iminent", „iminenţa de infarct", „angina instabilă".

Conceptul de iminenţă de infarct — elaborat de B. Theodorescu în 1947 şi dezvoltat de şcoala de la Colţea, are pe lîngă precizia proprie definiţiilor, o enormă valoare practică, întrucît sugerează necesitatea internării bolnavilor într-o unitate coronariană pentru prevenirea — în măsura posibilului — a constituirii unui infarct şi mai ales pentru instituirea unui tratament energic şi adecvat în speranţa evitării producerii infarctului acut şi a consecinţelor sale imediate sau tardive.

Relaţia clinică, patogenică, fiziopatogenică, diagnostică, evolutivă şi terapeutică între angina instabilă şi IMA este complexă (cap. „Angina instabilă"). După studii prospective angina instabilă poate evolua spre IMA într-o perioadă de pînă la 3 luni între 22% (Wood P., 1961) şi 14% (Fulton M., 1972); pe studii retrospective însă, incidenţa simptomelor prodromale în IMA, ar varia între 45% (Wood P., 1961), 65% (Solomon H. A., 1969) şi 60% (Fulton M., 1970).

Oricare ar fi denumirea conceptului definit iniţial ca „iminenţă de infarct" de B. Theodorescu şi acceptată în prezent ca „angină instabilă" realitatea sa este unanim acceptată şi relaţia sa cu instalarea IMA bine definită.

MANIFESTĂRILE ÎN PERIOADA DE STARE

1. **Durerea** este simptomul principal care sugerează posibilitatea sau probabilitatea dezvoltării unui IMA. Este o durere de tip anginos care de obicei este intensă, prelungită şi nu cedează la nitroglicerină.

Intensitatea durerii este variabilă, de la o simplă jenă pînă la insuportabilă, fiind descrisă „ca zdrobitoare", „sfîşietoare", „presantă", sau avînd caracterul de „înjunghiere". Sediul durerii este retrosternal, pre-

Scanned with OKEN Scanner

cordial, mai rar în ambii umeri sau numai într-unul dintre ei (predominent în umărul stîng), sau în spate, în zona interscapulo-vertebrală. Uneori, durerea are sediu în epigastru, în partea superioară a acestuia sau retroxifoidian. Iradierile durerii sînt cele din angina de piept: bibrahial, umărul stîng, membrul superior stîng, maxilarul stîng, regiunea cervicală stîngă, mai rar retro-occipital sau în dreapta. Ocazional durerea este resimțită în articulația pumnului sau a cotului, mai ales pe partea stîngă, concomitent sau nu cu durerea toracică.

Durerea poate dura de la mai puțin de jumătate de oră la cîteva ore, mai rar 24—36 ore și foarte rar să se prelungească pînă la 72 ore. Intensitatea și durata pun cîteva probleme de diagnostic și prognostic: a) forma hiperalgică este asociată cel mai adesea cu un IMA întins transmural, avînd prognostic mai rezervat; b) pericardita satelită IMA provoacă de obicei dureri după un interval lipsit de durere, la 2—3 zile de la debutul IMA, dar poate surveni și fără interval liber; c) neperfectarea ocluziei cu menținerea unei stări permanente de ischemie, provoacă o durere care dispare în momentul instalării infarctului odată cu perfectarea ocluziei, situație denumită ca „infarct salutar", sau ca o formă „de infarct instalat în etape"; d) extinderea infarctului se manifestă prin durere coronariană cu durată de cîteva ore, asemănătoare în bună parte cu durerea inițială; asociate acesteia sînt modificările ECG și bioumorale evolutive.

În aproximativ 15% din cazuri durerea poate fi degradată sau mascată de alte manifestări ce trec pe primul plan: dispneea, șocul sau tulburările de irigare cerebrală. În 8—10% din cazuri infarctele pot fi indolore și atunci de regulă asimptomatice — „infarctele silențioase". Durerea din IMA este expresia anoxiei miocardice, dar este modelată de o serie de factori ce influențează sensibilitatea individuală pentru perceperea stimulului dureros și de o altă serie de factori ce influențează perfuzia zonelor influențate de necroză, dar viabile.

2. Alături de durere, o manifestare frecventă a IMA este **scăderea tensiunii arteriale.** Scăderea variază de la o hipotensiune ușoară pînă la șoc. Scăderea tensională este expresia insuficienței de pompă, însoțită de scăderea debitului cardiac. Șocul cardiogen este datorat unui IMA întins sau survenind pe un miocard alterat, însoțit de o scădere marcată a debitului cardiac și de prăbușirea mecanismelor compensatoare. IMA însoțite de șoc cardiogen care nu se datorează hipovolemiei sau tulburărilor de ritm și de conducere au un prognostic grav, de cele mai multe ori fiind fatale.

În unele cazuri la debutul IMA durerea poate fi însoțită de o *creștere tensională.* În formele însoțite de hipertensiune arterială (HTA) sedarea bolnavului și combaterea durerii constituie unul din principalele obiective terapeutice, pentru că anxietatea și senzația de durere cresc secreția de catecolamine și induc reflexe hipertensive. Creșterea tensională fiind de obicei pasageră, un tratament antihipertensiv agresiv poate fi periculos.

3. **Creșterea temperaturii** este a treia manifestare frecventă a IMA și apare la 12—24 ore de la debutul lui. De regulă creșterea este moderată, în jur de 38°C, dar poate exista uneori o stare subfebrilă sau o fe-

Scanned with OKEN Scanner

bră pronunțată de peste 39°C. În general durează 5—10 zile, cu o medie de 1 săptămînă. Uneori pune probleme dificile de diagnostic. Poate să constituie singura expresie clinică a unui IMA sau poate persista mai mult de 1 săptămînă și să ridice problema unor complicații (pulmonare, tromboză venoasă profundă, sindrom Dressler etc.). Febra ridicată este de obicei datorată unei necroze întinse, cu rezorbție de substanțe piretogene în cantitate mare.

4. În unele situații tabloul clinic al IMA este dominat de **fenomenele de insuficiență ventriculară stîngă.** În spatele oricărui edem pulmonar acut fără cauză evidentă poate sta un IMA. Chiar atunci cînd există o explicație etiologică imediată, aparent satisfăcătoare, nu trebuie trecut cu vederea un IMA.

Insuficiența ventriculară stîngă acută din cursul IMA se poate manifesta ca dispnee nocturnă sau ca astm cardiac ori edem pulmonar acut. Cînd manifestările de tip astm cardiac se însoțesc de crize de angină de piept, poate fi vorba de un stadiu premonitor al infarctului, după cum poate fi vorba de un IMA deja instalat. Asocierea unui edem pulmonar acut cu șocul cardiogen în cursul unui IMA este fatală în aproape toate cazurile.

5. În cazuri mai aparte, debutul clinic al IMA se face prin apariția unei insuficiențe cardiace insolite sau prin agravarea bruscă a unei insuficiențe cardiace care era corect tratată.

6. Uneori debutul infarctului se face prin manifestări interpretate ca avînd origine digestivă. Durerea epigastrică (deși cel mai adesea are și sediul subxifoidian și iradiază retrosternal) poate fi considerată de natură ulceroasă (criză ulceroasă sau chiar ulcer perforat), colecistică sau pancreatică, mai ales că la durere se pot asocia greață, vărsături cu caracter bilio-alimentar (întîlnite în aproximativ 25% din cazuri), sughiț, balonare epigastrică, meteorism abdominal, uneori diaree, care pot însă fi prezente și fără durere. Înregistrarea și urmărirea în timp a ECG și cercetarea semnelor biologice pot fi decisive pentru diagnostic.

7. **Palpitațiile** pot constitui primele manifestări ale unui IMA și aritmiile amenințătoare din cursul IMA sînt totdeauna percepute de bolnavi.

8. **Manifestările neurologice** pot constitui de asemenea primele semne ale unui IMA sau să survină ulterior. Astfel, o sincopă reflexă poate fi semnalul instalării unui IMA, după cum un IMA ignorat poate da complicații tromboembolice, printre care și o tromboembolie cerebrală. Convulsiile și stările sincopale pot fi expresia unui IMA complicat cu bloc AV complet sau cu o tulburare de ritm cardiac.

9. În unele cazuri *infarctul poate fi asimptomatic.* Se definește în general ca infarct asimptomatic (numit și infarct electrocardiografic) dispariția undei R sau prezența unei unde Q patologice pe electrocardiogramă, descoperite întîmplător fără nici o expresie clinică sesizată de bolnav. În studiul de la Framingham au fost identificați 95 bătrîni și 69 femei cu media de vîrstă 64,8 ani, respectiv 67 ani, cu un infarct miocardic ECG. Factorul de risc dominant la aceștia a fost hipertensiunea arterială și în al doilea rînd obezitatea.

Scanned with OKEN Scanner

Bolnavul care este de regulă anxios poate sta liniștit în pat, respirînd superficial, sau dimpotrivă poate fi agitat în permanență în căutarea unei poziții care să-i ușureze durerea. Formele cu agitație extremă, survenind mai ales la cei cu infarcte întinse și însoțite de durere intensă și debit cardiac mult scăzut au prognostic foarte rezervat. Pot exista semne de insuficiență ventriculară acută stîngă sau/și dreaptă sau o stare de șoc cu oligurie, prostrație și diverse tulburări de ritm și conducere.

În primele 30—60 de minute de la debutul IMA se produc frecvent dezechilibre ale sistemului nervos vegetativ. În peste 1/3 din cazuri există tahicardie necompensatoare și pot apare creșteri tensionale moderate ca expresie a unei hiperactivități simpatice. În peste 1/2 din cazuri survine bradicardie de origine vagală. Hiperactivitatea parasimpatică inițială este destul de des întîlnită în IMA cu localizare posterioară (inferioară). Frecvent, bradicardia se asociază cu hipotensiunea arterială, constituind sindromul hipotensiune-bradicardie de natură reflexă. Tulburările funcționale ale sistemului nervos vegetativ pot fi la originea instabilității electrice și a aritmiilor grave, care explică frecvența mare a morții subite din faza inițială a IMA.

Examenul aparatului respirator poate fi normal, poate exista un grad de tahipnee sau pot exista semne de stază venoasă pulmonară însoțite sau nu de bronhospasm.

Examenul aparatului cardio-vascular. Modificările pulsului și tensiunii arteriale au fost menționate. Cordul poate fi în limite normale sau poate să existe un grad de dilatație sau hipertrofie, în raport cu o complicație a IMA (perforație de sept, insuficiență atrioventriculară) sau cu o afecțiune preexistentă.

Zgomotele cardiace sînt frecvent asurzite, zgomotul I putînd fi extrem de slab. Se pot auzi sufluri sistolice, ca de exemplu un suflu protomezo-sistolic în focarul de auscultație al mitralei, ca expresie a unei insuficiențe mitrale funcționale prin disfuncție de mușchi papilari sau un suflu pan-sistolic însoțit sau nu de freamăt, în caz de rupturi de cordaje sau de cap de pilier, sau în caz de perforație de sept. De asemenea, se poate auzi, palpa sau chiar vedea un galop protodiastolic, expresia insuficienței ventriculare stîngi sau a unei debit transmitral mare (insuficiență mitrală, perforație de sept) și aproape constant se aude un galop presistolic datorat contracțiilor atriale viguroase în fața unui ventricul puțin compliant sau insuficient. Se mai pot percepe dedublări regulate sau paradoxale ale zgomotelor cardiace în raport cu existența unor blocuri de ramură. Diminuarea intensității zgomotului I se poate datora unei alungiri a intervalului PR.

Frecătura pericardică se întîlnește cel puțin în 1/5 din cazuri. Poate apare încă din primele ore ale instalării infarctului transmural sau în primele 48—72 de ore de la debut. Se întîlnește nu numai în infarctele cu localizare anterioară, ci și în cele inferioare sau posterioare. Cînd este persistentă și intensă este de obicei satelită infarctelor întinse.

Aparatul digestiv în mod obișnuit dă relații normale. Poate exista un oarecare grad de meteorism abdominal. Dacă infarctul se însoțește de

Scanned with OKEN Scanner

insuficiență ventriculară dreptă, bolnavul poate avea dureri în hipocondrul drept însoțite adesea de o hepatomegalie sensibilă la palpare. Uneori pot exista sau chiar domina scena tulburări ca eructații, vărsături, dureri abdominale, diaree.

Aparatul uro-genital, cu excepția formelor de infarct însoțite de șoc cînd se produce oligoanurie, este în restul cazurilor normal.

Sistemul nervos. Cum s-a amintit, în IMA pot exista diverse manifestări neurologice, ca un senzoriu mai obtuz, apatie sau subcomă, agitație psihomotorie.

EXPLORĂRI BIOLOGICE

Semnele biologice se corelează în general cu întinderea necrozei.

Hiperleucocitoza este moderată, în jur de 8—10 mii/mmc; apare precoce în primele 24 de ore de la instalarea IMA, de obicei înaintea febrei și revine la normal la sfîrșitul primei săptămîni, uneori la sfîrșitul celei de a doua săptămîni.

Accelerarea vitezei de sedimentare a eritrocitelor se întîlnește la majoritatea IMA. Accelerarea se face progresiv, începînd cu ziua a doua, a treia de la producerea infarctului, atingînd valori în jur de 80—100 mm/oră. Normalizarea se face lent, în decurs de 3—5 săptămîni.

Hiperfibrinemia apare la sfîrșitul primei săptămîni de evoluție și atinge valori de 8—10 g și chiar 12 g/l.

Prezența unei **hiperglicemii tranzitorii moderate,** în jur de 1,20—1,50 g/l, la normoglicemici este frecventă în cursul IMA, ca răspuns la creșterea secreției de adrenalină. Ea poate demasca un diabet zaharat biochimic, din care cauză devine necesar un studiu al statusului glicemic (test de toleranță la glucoză).

Modificări ale coagulării. Modificările coagulării constatate în evoluția IMA au un aspect oarecum fazic, dar nu sînt constante. În prima perioadă, care coincide cu perioada dureroasă a IMA, se constată o hipercoagulabilitate sanguină. Durata acestei perioade este de 2—3 zile. Urmează apoi o perioadă de hipocoagulabilitate sanguină, care durează circa o săptămînă. În fine, urmează o a treia perioadă, denumită perioada de hipercoagulabilitate tardivă, cu o durată de 3—4 săptămîni. Modificările sînt nespecifice și nu au valoare diagnostică.

Modificările enzimatice. Necroza celulelor miocardice pune în libertate o serie de enzime a căror activitate serică crescută constituie un criteriu biologic important pentru diagnosticul IMA. Mușchiul miocardic conține peste 20 enzime, dar numai cîteva au actualmente utilitate în clinică. Cele mai utile s-au dovedit determinările activității transaminazei glutamicooxalacetică (SGOT — serum glutamate oxaloacetic transaminase), a lactico-dehidrogenazei (LDH-lactat-dehydrogenase), a creatinfosfokinazei (CPK-creatinephosphokinase).

Transaminaza glutamicooxalacetică nu este specifică mușchiului cardiac, enzima fiind prezentă și în mușchiul scheletic, în ficat, rinichi, creier. Nivelul seric normal al SGOT este între 8—20 UI/l. Nivelul seric al enzimei depășește normalul la 8—12 ore de la debutul IMA și atinge

Scanned with OKEN Scanner

vîrful sau concentrația maximă la 18—36 ore, pentru a reveni la normal în 3—4 zile. În peste 95% din cazurile de IMA activitatea SGOT este crescută de peste 2 ori valorile normale. Reacțiile pozitive cele mai frecvente, în afara IMA, sînt datorate unor suferințe hepatice (inclusiv staza) și musculare scheletice (inclusiv traumatismele), dar și alte distrucții tisulare (renale, pulmonare) se pot însoți de creșteri ale activității SGOT.

Tabelul III

Enzimele serice în IMA

Valori normale	Creșterile nivelului seric			Proveniența enzimei
	debut ore	vîrf ore	revenire la normal	
Transaminaza glutam-oxalo-acetică (SGOT) 8—20 IU/L	8—12	18—36	3—4 zile	Cord, mușchi scheletici, ficat, rinichi, creier
Lactico-dehidrogenaza 45—90 UI/L	24—48	3—6 zile	8—14 zile	Cord, ficat, rinichi, mușchi scheletici, eritrocite
Hidroxibutirat dehidrogenaza (HBDH) 50—250 UI/L	12	48—72	1—3 săptămîni	Cord, eritrocite, mușchi, tumori maligne
Creatinin fosfokinaza (CPK) 10—80 UI/L	3—12	24—36	3—6 zile	Cord, mușchi scheletici, creier, rinichi

Determinarea concomitentă a activității serice a transaminazei glutamico-piruvice (alanin-aminotrasferaza) poate ajuta la stabilirea proveniență SGOT.

Lactico-dehidrogenaza serică ca și SGOT nu este specifică mușchiului cardiac, activitatea sa fiind crescută și în caz de suferințe hepatice, renale, musculare scheletice, într-o serie de boli hematologice, care se însoțesc de hemoliză crescută și în alte situații. Valorile normale la adult sînt de 45—90 UI/l, dar peste vîrsta de 65 ani pot ajunge pînă la 320 UI/l.

Activitatea LDH crește la 24—48 ore de la debutul IMA, atinge nivelul maxim după 3—6 zile și revine la normal între 8 și 14 zile de la debut. Activitatea LDH este crescută în 86% din cazurile de IMA verificate necropsic. Reacțiile pozitive se mai pot datora unor boli hematologice însoțite de hemoliză, unor suferințe hepatice, renale, sau ale musculaturii scheletice, unor neoplazii, tromboemboliei pulmonare sau șocului.

Electroforetic s-au izolat 5 izoenzime ale LDH, unele avînd o specificitate relativ ridicată pentru necroza miocardică. Mușchiul cardiac conține în special izoenzima LDH_1, care în mod normal reprezintă 14—26% din totalul activității LDH. Mușchiul scheletic și ficatul conțin mai

ales izoenzimele LDH_4 (8—16% din activitatea LDH) și LDH_5 (6—16% din activitatea LDH). În IMA creșterea activității izoenzimei LDH_1 se întîlnește în 95% din cazuri. Trebuie însă evitată orice hemoliză, deoarece eritrocitele conțin și ele izoenzimă LDH_1.

Activitatea alfa-hidroxibutirat dehidrogenazei crește la 12 ore de la debutul IMA, atingînd un maximum după 48—72 ore și revenind la normal în 1—3 săptămîni. Nivelul activității serice este de 50—250 UI/l. Metoda nu s-a impus, mai ales datorită unor dificultăți tehnice și faptului că în IMA se măsoară activitatea LDH_1, care reduce rapid acidul alfa-cetobutiric. În plus activitatea enzimei poate fi crescută în caz de boală neoplazică, miocardită, boli musculare, anemie megaloblastică.

Creatinfosfotransferaza sau creatinfosfokinaza se găsește sub 2 forme de bază separabile electroforetic: izoenzimele CPK-MM și CPK-BB. CPK-MM predomină în mușchi (muscle), iar CPK-BB în creier (brain). Miocardul conține, pe lîngă CPK-MM și o formă hibridă de izoenzimă CPK-MB care are o specificitate mare pentru mușchiul cardiac, deoarece în alte cîteva organe CPK-MB nu se găsește decît în cantități mici sau ca urme. Activitatea CPK miocardice se datorează în proporție de 80% CPK-MM și în proporție de 15—20% CPK-MB, dar în serul sanguin CPK-MB nu reprezintă decît 4—6% din activitatea totală a CPK (dependent de metodă). Dozarea radioimunologică a CPK-MB a permis o determinare practic cantitativă și a îmbunătățit mult diagnosticul enzimatic al IMA. Nivelul maxim al activității CPK la adultul normal variază între 80 și 110 UI/l în raport cu vîrsta, fiind ceva mai mic la femei. În IMA activitatea CPK-MB crește, chiar dacă activitatea totală a CPK rămîne în limitele normalului, și în general raprezintă 10—15% din activitatea totală a CPK. Activitatea CPK-MB poate crește și în cazurile de miocardită sau traumatism cardiac (inclusiv cateterism sau chirurgie cardiacă) sau în caz de traumatisme ale celor cîteva organe care conțin cantitate mică de CPK-MB (intestinul subțire, prostată, uter, diafragm, limbă). Întinderea infarctului poate fi apreciată destul de exact prin determinarea curbelor activității CPK sau mai bine a CPK-MB determinate radioimunologic (Hackel și colab.). Determinarea activității CPK totale și CPK-MB s-a utilizat și pentru aprecierea eficacității în reducerea zonei de infarct a unor agenți farmacologici, ca nitroglicerina, betablocanții și blocanții de Ca (Roberts și colab.).

CPK și CPK-MB au în IMA un comportament asemănător cu cel al SGOT, dar sensibilitatea și pentru CPK-MB și specificitatea, sînt mai mari. Activitatea lor crește începînd cu primele 3—12 ore de la instalarea IMA, atinge maximum în primele 24—36 ore și revine spre normal în 3—6 zile.

Mioglobina plasmatică. Creșterea mioglobinei în plasmă se produce foarte repede după debutul IMA, maximumul fiind atins între 3—20 ore (în medie 11—12 ore) și are o sensibilitate de aproape 100% (Rymer J.C.R., Kautus și colab., Ducoby și colab.). Nivelul plasmatic se normalizează în cazul unei evoluții fără complicații în 24—72 ore. Dar semitimpul său plasmatic este scurt eliminîndu-se repede prin rinichi (greutate moleculară 17 000), pătrunderea în sînge prea discontinuă, iar specificitatea nu depășește 80%, mioglobina fiind prezentă în cantitate mare în mușchii scheletici. O ischemie miocardică temporară fără un infarct pa-

Scanned with OKEN Scanner

tent poate produce o creștere a mioglobinei. Dacă se poate exclude o origine extracardiacă și tabloul clinic sugerează IMA, prezența ei în plasmă are o bună valoare diagnostică. Determinarea ei este utilă, iar cînd testul este negativ, diagnosticul de IMA este improbabil. În cazul unui reinfarct, o nouă creștere a nivelului seric al mioglobinei indică o nouă leziune necrotică.

Determinarea nivelului activității plasmatice sau serice a SGOT, CPK sau CPK-MB, LDH sau a mioglobinei are importanță diagnostică, în special în cazul unui tablou clinic mai puțin tipic și/sau cînd modificările ECG sînt dificile de interpretat sau lipsesc. Determinarea enzimelor are importanță prognostică, deoarece gradul de creștere a activității lor depinde de întinderea infarctului.

ELECTROCARDIOGRAMA

Examenul electrocardiografic reprezintă unul din mijloacele de bază pentru diagnosticul IM actual sau vindecat. Numai într-un procent foarte mic din cazurile de IMA electrocardiograma (ECG) convențională rămîne absolut normală (infarcte mici, situate în zone electric mute). În rest, chiar cînd nu sînt specifice, modificările evolutive de ECG, survenind într-o situație clinică care sugerează probabilitatea sau posibilitatea unui IMA întăresc acest diagnostic. Detectarea modificărilor electrice evolutive necesită înregistrări repetate, eventual o ECG de referință și derivații suficiente. În majoritatea cazurilor modificările ECG survin concomitent cu durerea, dar există cazuri în care un aspect caracteristic sau sugestiv nu apare decît într-un interval de timp de pînă la două săptămîni de la debutul clinic al IMA. ECG permite în plus un diagnostic topografic și al întinderii IMA, oferă elemente de prognostic și este indispensabilă pentru diagnosticul exact al tulburărilor de ritm și de conducere care însoțesc frecvent IMA și de stăpînirea cărora poate depinde evoluția IMA și chiar viața bolnavului.

Infarctul cardiac implică existența necrozei miocardice; în majoritatea cazurilor acesta se traduce prin apariția unei unde de necroză. Necroza este precedată și înconjurată de o zonă de ischemie severă, care generează un curent de leziune. La rîndul ei ischemia severă este precedată și înconjurată de o ischemie mai puțin severă, care se manifestă în ECG ca ischemie electrică.

Ischemia electrică nu se însoțește de modificări histologice. Modificările metabolice nu influențează decît repolarizarea, care în zona ischemică este întîrziată; repolarizarea începe în miocardul normal și se termină în zona ischemică. Vectorul de ischemie în cazul ischemiei subepicardice și transmurale este îndreptat din centrul ischemiei spre punctul O, din care cauză în ECG de suprafață undele T apar negative și simetrice (conduceri directe), iar în cazul ischemiei subendocardice el este îndreptat din punctul O spre centrul ischemiei, undele T apărînd pozitive și simetrice (conduceri indirecte) (fig. 2). Intervalul QT este alungit. Ischemia este complet reversibilă.

Scanned with OKEN Scanner

Leziunea electrică care are ca substrat morfologic o reacție inflamatorie, provoacă în raport direct cu gradul acesteia, o diminuare a gradului de polarizare a miocitelor. Gradientul electric dintre zonele leționale și cele din jur se manifestă însă ECG numai în sistolă. Vectorul de leziune este îndreptat în cazul leziunii subepicardice și transmurale din punctul O spre centrul leziunii, în ECG de suprafață înscriindu-se o supradenivelare ST concavă în jos, în raport cu gradul leziunii (conduceri directe), iar în cazul leziunii subendocardice el este îndreptat din centrul leziunii spre punctul O, înregistrîndu-se o imagine în oglindă, cu subdenivelarea ST concavă în sus (conduceri indirecte) (fig. 2). Deflexiunea intrinsecoidă apare cu întîrziere. Leziunea este de asemenea complet reversibilă.

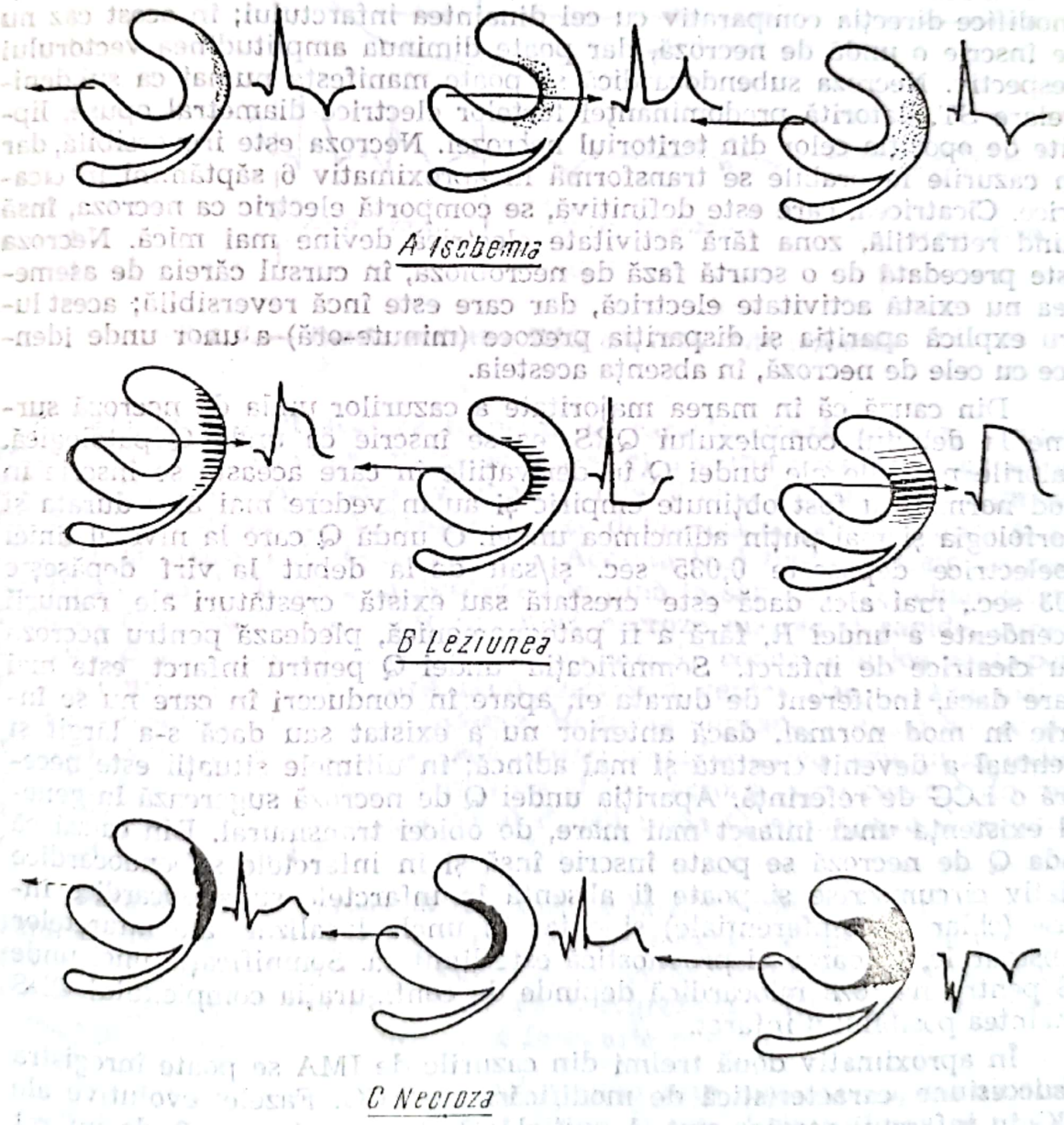


Fig. 2. — Electrogeneza modificărilor din IMA.

Scanned with OKEN Scanner

Necroza distruge polarizarea celulei cardiace. Absența oricărei activități electrice în zona necrotică modifică complexul QRS, și frecvent segmentul ST (necroză subendocardică) și unda T. Unda de necroză se datorează probabil înregistrării vectorului integral rezultant (fără participarea zonei necrotice inexcitabilă și inactivă electric), din momentul cînd excitația ajunge la nivelul zonei necrotice și pînă o depășește. „Vectorul" de necroză este îndreptat din centrul necrozei spre punctul O, în cazul necrozei subendocardice și transmurale în ECG de suprafață înscriindu-se ca undă negativă (conduceri directe) inițială, iar în cazul necrozei subepicardice înscriindu-se tot ca undă negativă (conduceri directe), dar tardivă (post inițială pînă la terminală); în prima situație se înscrie o undă Q de necroză (fig. 2), în a doua eventual o undă S de necroză.

Dacă zona de necroză este mică, vectorul rezultant poate să nu-și modifice direcția comparativ cu cel dinaintea infarctului; în acest caz nu se înscrie o undă de necroză, dar poate diminua amplitudinea vectorului respectiv. Necroza subendocardică se poate manifesta numai ca subdenivelare ST, datorită predominanței forțelor electrice diametral opuse, lipsite de opoziția celor din teritoriul necrozei. Necroza este ireversibilă, dar în cazurile favorabile se transformă în aproximativ 6 săptămîni în cicatrice. Cicatricea, care este definitivă, se comportă electric ca necroza, însă fiind retractilă, zona fără activitate electrică devine mai mică. Necroza este precedată de o scurtă fază de necrobioză, în cursul căreia de asemenea nu există activitate electrică, dar care este încă reversibilă; acest lucru explică apariția și dispariția precoce (minute-oră) a unor unde identice cu cele de necroză, în absența acesteia.

Din cauză că în marea majoritate a cazurilor unda de necroză survine la debutul complexului QRS, ea se înscrie ca undă Q patologică. Valorile normale ale undei Q în derivațiile în care aceasta se înscrie în mod normal au fost obținute empiric și au în vedere mai ales durata și morfologia și mai puțin adîncimea undei. O undă Q care la nivelul liniei izoelectrice depășește 0,035 sec. și/sau de la debut la vîrf depășește 0,03 sec., mai ales dacă este crestată sau există crestături ale ramurii ascendente a undei R, fără a fi patognomonică, pledează pentru necroză sau cicatrice de infarct. Semnificația undei Q pentru infarct este mai mare dacă, indiferent de durata ei, apare în conduceri în care nu se înscrie în mod normal, dacă anterior nu a existat sau dacă s-a lărgit și eventual a devenit crestată și mai adîncă; în ultimele situații este necesară o ECG de referință. Apariția undei Q de necroză sugerează în general existența unui infarct mai mare, de obicei transmural. Din cauză că unda Q de necroză se poate înscrie însă și în infarctele subendocardice relativ circumscrise și poate fi absentă în infarctele subendocardice întinse (chiar circumferențiale) și chiar în unele localizări ale infarctelor transmurale, valoarea ei prognostică este limitată. Semnificația unei unde QS pentru necroză miocardică depinde de configurația complexului QRS dinaintea posibilului infarct.

În aproximativ două treimi din cazurile de IMA se poate înregistra o succesiune caracteristică de modificări ale ECG. Fazele evolutive ale ECG în infarctul cardiac sînt: 1. inițială; 2. de infarct acut; 3. de infarct proaspăt și 4. de infarct vechi (fig. 3).

Scanned with OKEN Scanner

Faza inițială, înregistrată constant în experiment dar mult mai puțin frecvent în clinică, se caracterizează prin: a) ischemie inițială, urmată de leziune; b) debut subendocardic și extensie spre epicard și c) lipsa necrozei. Ischemia subendocardică inițială se manifestă sub forma unei unde T înaltă, simetrică și ascuțită, după care apare o subdenivelare a segmentului ST ca expresie a leziunii subendocardice, urmată repede de o supradenivelare concavă în sus, al cărei mecanism este incomplet elucidat. Faza inițială durează de la cîteva minute pînă la cîteva ore.

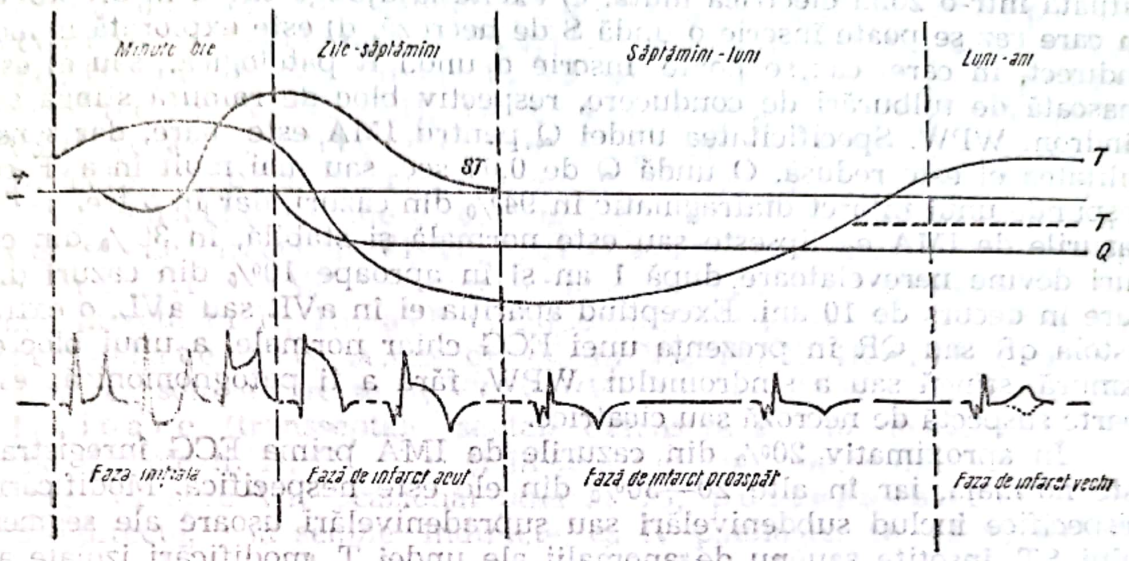


Fig. 3. — Fazele evolutive ECG ale IMA tipic (schemă).

Faza de infarct acut ce urmează se caracterizează prin: a) leziune transmurală; b) ischemie subepicardică și c) apariția necrozei. Segmentul ST este supradenivelat concav în jos, unda T este înglobată în segmentul ST (unda monofazică Pardee) sau se detașează negativ, ascuțită și simetrică, și apare unda Q de necroză. Această fază ține atît timp cît persistă curentul de leziune și durează zile pînă la săptămîni și chiar cîteva luni. În mod excepțional, datorită unei necroze masive și rapide, curentul de leziune poate lipsi. O supradenivelare ST concavă în jos poate persista ca urmare a dezvoltării unui anevrism ventricular, fără a mai fi însă expresia curentului de leziune. Regresia supradenivelării ST se datorează la două procese principale opuse: transformarea leziunii în ischemie (spre periferie) și transformarea ei în necroză (spre centru). În primul caz unda T se adîncește, în al doilea unda Q se lărgește și se adîncește pe seama undei R.

Faza de infarct proaspăt durează de la săptămîni pînă la mai multe luni. Necroza este terminată, iar unda T de ischemie, în caz de evoluție favorabilă prezintă variații frecvente, uneori marcate. Cum variațiile undei T se produc și din alte cauze decît regresiunea IMA, criteriul acesta folosit pentru delimitarea în timp a fazei este nesigur.

În **faza de infarct vechi** repolarizarea este mai stabilă, eventualele modificări ale ECG survenind lent. Unda Q este definitivă sau se micșo-

rează lent și chiar dispare, iar unda T devine pozitivă sau rămîne definitiv negativă (undă T de necroză), în ultimul caz fiind de regulă precedată de o undă QS, expresie a unei cicatrici întinse.

Dispariția unei unde Q de infarct se datorează în general: a) retracției cicatricei, echivalînd cu o necroză mică; b) hipertrofiei compensatoare a miocardului restant; c) apariției unei noi necroze într-o zonă diametral opusă cicatricei și d) apariției unui bloc de ramură stîngă.

O undă Q de infarct poate lipsi dacă necroza a) este mică, b) este situată într-o zonă electrică mută, c) excitația ajunge tîrziu în dreptul ei, în care caz se poate înscrie o undă S de necroză, d) este explorată în mod indirect, în care caz se poate înscrie o undă R patologică, sau e) este mascată de tulburări de conducere, respectiv bloc de ramură stîngă sau sindrom WPW. Specificitatea undei Q pentru IMA este mare, dar sensibilitatea ei este redusă. O undă Q de 0,04 sec. sau mai mult în aVF corespunde unui infarct diafragmatic în 94% din cazuri, dar în o treime din cazurile de IMA ea lipsește sau este normală și stabilă, în 30% din cazuri devine nerevelatoare după 1 an și în aproape 10% din cazuri dispare în decurs de 10 ani. Exceptînd apariția ei în aVR sau aVL, o extrasistolă qR sau QR în prezența unei ECG chiar normale, a unui bloc de ramură stîngă sau a sindromului WPW, fără a fi patognomonică, este foarte suspectă de necroză sau cicatrice.

În aproximativ 20% din cazurile de IMA prima ECG înregistrată este normală, iar în alte 20—30% din ele este nespecifică. Modificările nespecifice includ subdenivelări sau supradenivelări ușoare ale segmentului ST, însoțite sau nu de anomalii ale undei T, modificări izolate ale undei T (în 20—30% din cazuri) sau anomalii ale undei U. Undele T cu caracter ischemic, mai ales negative, sînt sugestive, ca și inversiunile de unde U (pînă la 60% din cazurile de IMA anterior și pînă la 30% din cazurile de IMA inferior), care apar rar izolate, însoțind de regulă inversiunile undelor T. O tulburare de conducere intraventriculară apărută brusc poate constitui singura manifestare în ECG a unui IMA mascat de o tulburare de conducere sau unui infarct mic, dar situat într-o zonă strategică. Uneori o aritmie ectopică rapidă inaugurală poate masca semnele electrice ale unui IMA. În cazuri mai rare poate surveni o normalizare tranzitorie a ECG. Înregistrările repetate ale ECG sau existența ECG de referință permit aproape totdeauna documentarea modificărilor evolutive necesare stabilirii diagnosticul de IMA.

Stabilirea localizării anatomice a infarctelor cardiace cu ajutorul ECG este empirică și urmare a studiilor de corelare anatomo-electrică. Ele au condus la crearea unei terminologii care are mai ales valoare statistică și este utilă în clinică, fără a fi însă totdeauna corectă. Înregistrarea semnelor directe de IMA, adică unda Q de infarct, supradenivelarea ST concavă în jos și inversiunea undei T, denotă faptul că acesta se găsește situat într-o zonă apropiată de electrodul explorator. La nivelul unor puncte situate pe o conducere diametral opusă se înscrie o imagine indirectă, în oglindă. Din cauza faptului că intervin numeroși alți factori care influențează proiecția vectorilor modificați de apariția infarctului, reconstrucția electrotopografică a unui infarct este numai aproximativă; ea permite stabilirea unei localizări anterioare și a uneia inferioare, dar în rest are o valoare mai limitată. Rotațiile inimii în jurul

Scanned with OKEN Scanner

celor 3 axe, depărtarea la care se găseşte inima de electrodul explorator (infarctul apare mai extins dacă inima este la o distanţă mai mare), prezenţa unor infarcte multiple, a cicatricelor de infarct, a unor modificări preexistente ale ECG datorate unor cauze diverse şi a altor factori, fac ca stabilirea cu ajutorul ECG a topografiei IMA să fie imprecisă.

Localizarea infarctelor cardiace este influenţată de particularităţile anatomo-funcţionale ale reţelei arteriale coronariene (tabelul IV) şi are în parte un caracter preferenţial. Uzual, din punct de vedere topografic infarctele miocardice transmurale se împart în (tabelul V): septale anterioare, semne directe, în special undă Q de infarct, în V1 şi V2; anterioare, semne directe în V3 şi/sau V4; antero-septale, semne directe în V1-V3 (V4); laterale joase, semne directe în V5 şi V6 (I, II, aVL); antero-laterale, semne directe în (V3) V4-V6 (I, II, aVL); supra apicale, semne directe în V3, V4 şi aVL; laterale înalte, semne directe în I (II) şi aVL; antero-extensive, semne directe în V1-V6, I, II şi aVL; inferioare semne directe în II, III şi aVF, ocazional numai în III; infero-septale, semne directe în II, III, aVF, VE (derivaţii xifoidiene) şi chiar în V1; infero-laterale, semne directe în V5, V6, II, III şi aVF; periapicale, semne directe în V3, V4 (V5, V6), II, III şi aVF; antero-inferioare (transseptale, septale extensive sau în formă literei H), semne directe în II, III, aVF şi în una sau mai multe din conducerile dinspre V1 spre V4, ocazional pînă la V6; postero-bazale, fără semne directe, sau semne indirecte, ca R patologic, în V1 şi/sau V2; postero-laterale, semne directe în I şi aVL, semne indirecte în V1 şi V2; ventriculare drepte, semne directe, ca leziune electrică, în V5R, V4R (V3R). Se folosesc şi alte variante de nomenclatură topografică a infarctelor. După o statistică proprie pe 220 cazuri de IMA, corelaţia anatomoelectrică a fost bună în majoritatea lor. Localizarea infarctelor ventriculare stîngi a fost inferioară şi posterioară în 42% din cazuri (inferioară în 33%, postero-laterală în 9%), anterioară în 38% din cazuri (antero-extensivă în 17%, antero-septală în 21%), periapicală în 14% din cazuri, strict laterală în 5% din cazuri şi transseptală în 1% din cazuri (fig. 4, fig. 5, fig. 6, fig. 7, fig. 8).

Există păreri care susţin că infarctul posterobazal (posterior strict) nu are nici o expresie în ECG convenţională şi că apariţia semnelor indirecte în V1 şi/sau V2, adică unde R largi, de 0,04 sec. sau mai mult, cu un raport R/S supraunitar, subdenivelări ST concave în sus şi unde T înalte, ascuţite şi simetrice, s-ar datora extensiei sale laterale (nu atît de mari încît să determine semne directe în I şi aVL). Un infarct inferior mai mic poate determina semne directe numai în III. Sînt şi alte combinaţii posibile, ca de exemplu asocierea unui infarct inferior (semne directe în II, III, aVF) cu unul postero-bazal (semne indirecte în VI şi/sau V2). Asocierea la un infarct miocardic inferior de subdenivelări ST orizontale sau concave în sus în conducerile precordiale drepte şi/sau mijlocii, probabil că nu reprezintă imagini în oglindă atît timp cît nu există o undă R largă în V1 sau V2 (infarct postero-bazal asociat), ci sînt expresia unei leziuni sau necroze subendocardice anterioare provocată de ocluzia arterei interventriculare posterioare, care suplinea insuficienţa irigaţiei în teritoriul anterior. În infarctul (peri) apical vectorul de ische-

Scanned with OKEN Scanner

mie poate fi paralel cu axele longitudinale și anatomice ale inimii și se poate proiecta astfel între —150° și —120°, în care caz undele T se negativează în toate conducerile membrelor, exceptînd în aVR. Infarctul ventricular drept (peretele liber) este rar izolat, în general este asociat unui infarct ventricular stîng, mai ales inferior (prezent în 24% din infarctele inferioare fără interesarea septului) și inferoseptal (prezent în 50% din ele); semnul electric caracteristic este curentul de leziune în (V5R) V4R (V3R); o undă Q nu are valoare diagnostică, deoarece, exceptînd cazurile de hipertrofie cu interesarea septului, ventriculul drept contribuie cu prea puțin la geneza și inscripția vectorului septal. În afara fazei acute (lezionale) infarctul ventricular drept nu este diagnosticabil cu ajutorul ECG.

Anatomic infarctele miocardice se pot împărți în **transmurale** (denumite uneori și IM Q-wave, cu undă Q) cînd întreg peretele ventricular în sens endocard-epicard este infarctat, și **netransmurale,** localizate subendocardic (corespunzînd clinic IM non-Q-wave, fără undă Q), intramural sau subepicardic (eventual în combinații de cîte două). ECG de suprafață nu permite deosebirea certă între un infarct transmural și unul netransmural decît în anumite situații (de exemplu, imagine QS în mai multe conduceri alăturate, apărută rapid dintr-un complex qR sau Rs și însoțită de modificări evolutive sugestive ale fazei lente). S-a putut

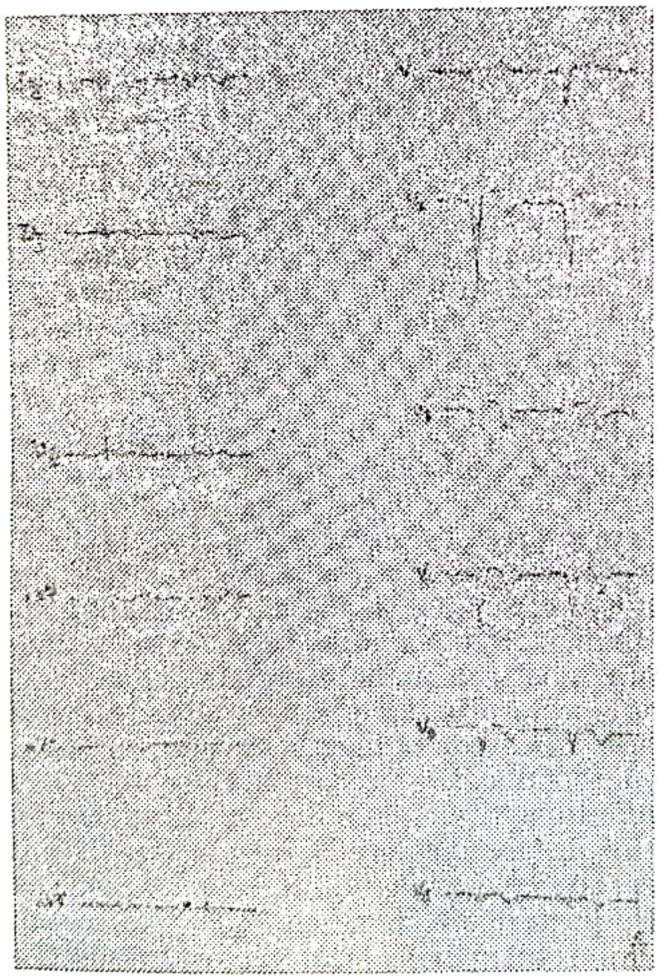


Fig. 4. — IMA anterior întins. Semne de ischemie, leziune și necroză anterior întinse (Q de la V_1—V_6; T negativ V_2—V_6; S—T supranivelat în D_1, aVL, V_2—V_6).

Scanned with OKEN Scanner

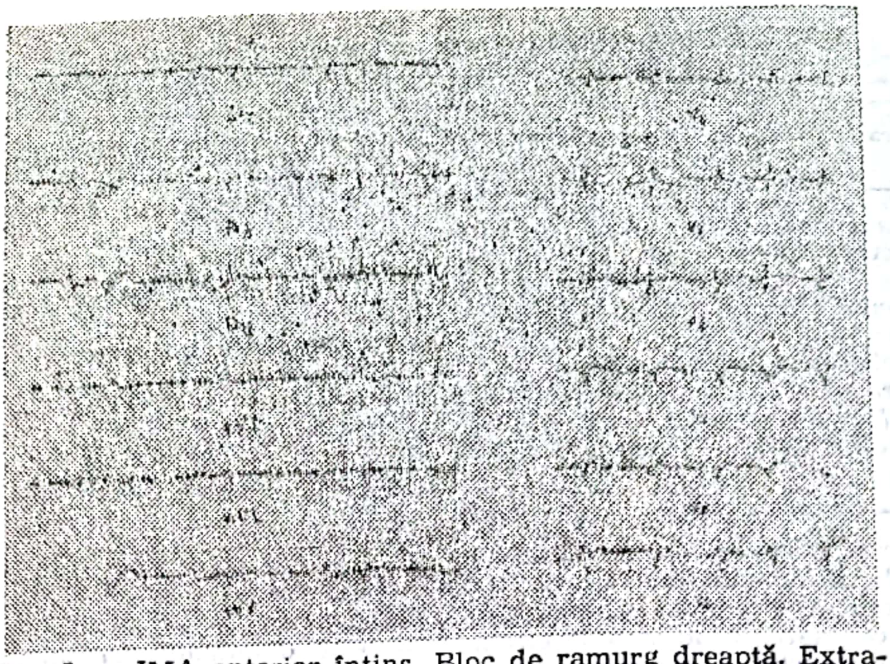


Fig. 5. — IMA anterior întins. Bloc de ramurg dreaptă. Extrasistole ventriculare bigeminate. Undă Q în D_1, aVL, V_1—V_5: undă R decapitată în V_6; unda T negativă în V_2—V_3; S—T supradenivelat în D_1, aVL, V_1—V_6; bloc de ramură dreaptă.

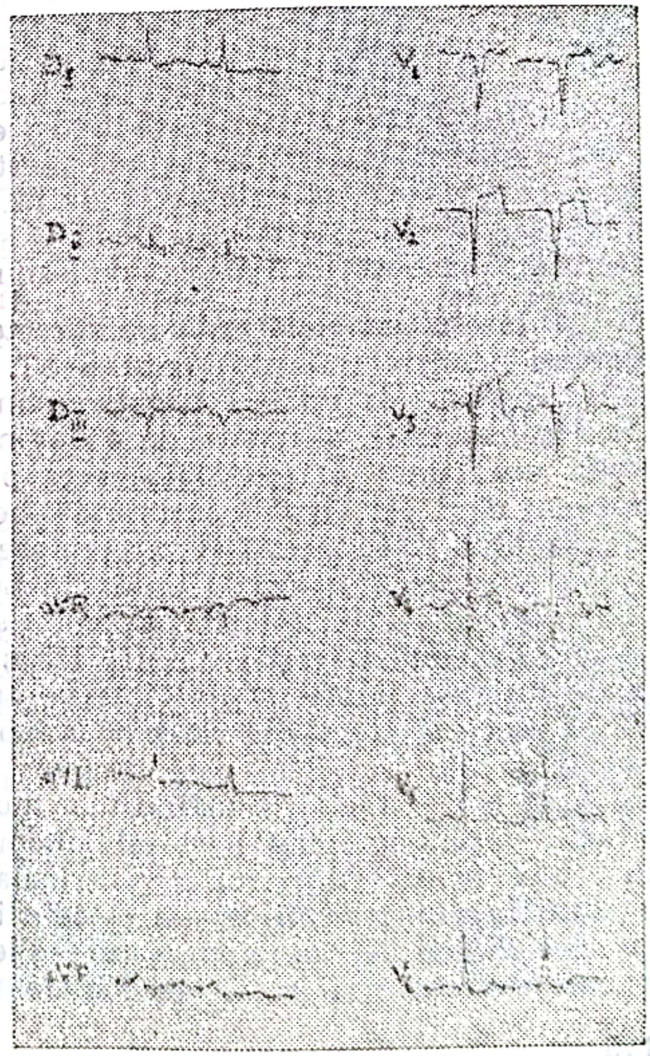


Fig. 6. — IMA anteroseptal. ST supradenivelat în V_1—V_4; T difazic (±) în V_1—V_4; QS în V_1—V_3.

Tabelul IV

Raporturile dintre artera coronară obstruată şi localizarea infarctelor miocardice*

Artera obstruată (mai ales proximal) în ordinea frecvenţei	Localizarea uzuală a infarctelor
A. Coronara dreaptă (oriunde) şi intraventriculara posterioară	Inferioară, inferoseptală, posterobazală şi ventriculară dreaptă
B. Intraventriculara anterioară	Anteroseptală, apicală şi anteroextensivă
C. Circumflexa (nondominantă)	Anterolaterală, laterală şi posterolaterală
D. Colateralele interventriculare anterioare *(ramus primus)*	Supraapicală
E. Marginala stîngă *(ramus marginis obtusi)*	Laterală şi subendocardică

* Ocluzia numai a uneia dintre cele trei artere coronare principale provoacă rar (embolii proximale, stenoze multiple etajate) IMA, dacă celelalte două artere sînt indemne. Dezvoltarea şi localizarea IM depinde şi de gradul de afectare a celorlalte coronare. Cînd artera circumflexă este dominantă iar interventriculara (descendenta) posterioară este ramura ei terminală, ocluzia circumflexei poate provoca şi infarcte inferioare şi postero-bazale. Ocluzia trunchiului coronarei stîngi echivalează cu obstrucţia proximală a două din cele trei coronare.

dovedi că unda Q de necroză nu are specificitate suficientă pentru un infarct transmural, putînd apare şi în infarctul subendocardic (limitat la treimea internă a miocardului); unda Q poate fi absentă în infarctul transmural, cu toate că sensibilitatea ei este mult mai mare pentru necroza transmurală. Din acest motiv este preferabilă folosirea termenului de infarct non-Q în locul celui de infarct subendocardic, utilizat în cazurile în care nu se înscriu unde Q şi există imagini compatibile cu o necroză subendocardică (aspect de leziune electrică).

Infarctul subendocardic se caracterizează prin apariţia unei subdenivelări persistente a segmentului ST, rectilinie sau concavă în sus, însoţită frecvent de unde T negative, simetrice şi adînci, expresie a ischemiei transmurale, şi uneori de o diminuare a amplitudinii undei R; prezenţa unei unde Q patologice este posibilă, aceasta înscriindu-se mai frecvent cînd, fără a fi transmurală, necroza depăşeşte treimea internă a miocardului. Deşi poate fi circumferenţial, infarctul subendocardic cel mai adesea se limitează la unul din pereţii liberi ai ventriculului stîng, mai frecvent la cel anterior (semne sugestive în V2—V6), decît la cel posterior (semne sugestive în II, III şi aVF), poate fi circumscris sau poate interesa numai septul interventricular (semne sugestive în V1 şi V2 şi asociere frecventă de bloc minor de ramură stîngă). Diagnosticul numai cu ajutorul ECG este nesigur, deoarece modificări asemănătoare ale fazei lente, unele persistînd mai mult timp sau indefinit se produc în situaţii variate (angină pectorală, hemoragii şi alte afecţiuni cerebrale, mai ales acute, hipertrofie ventriculară, miocardită, hipopotasemie şi alte tulburări electrolitice sau metabolice, administrare de medicamente, în special digitală, cardiomiopatii). Pledează pentru infarct persistenţa, uneori definitivă, a modificărilor de tip leziune subendocardică, ante-

Scanned with OKEN Scanner

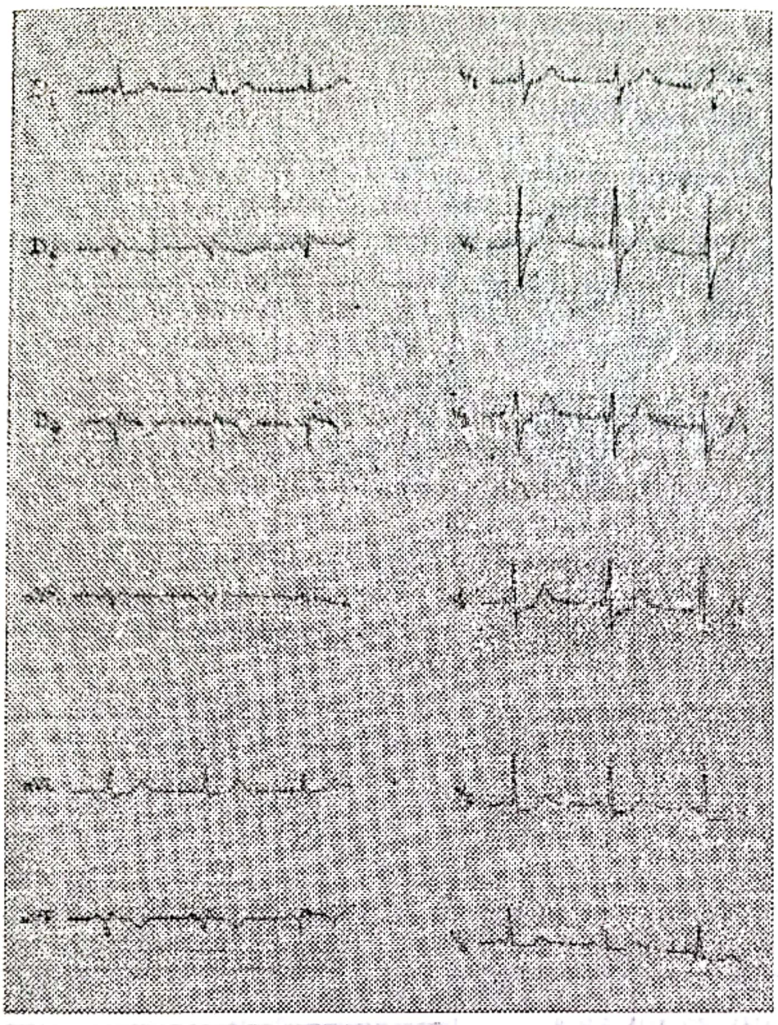


Fig. 7. — IMA posteroinferior. Q în D_2, D_3, aVF; T negativ în D_2, D_3, aVF; ST supradenivelat în D_2, D_3, aVF, S—T subdenivelat în V_3—V_6.

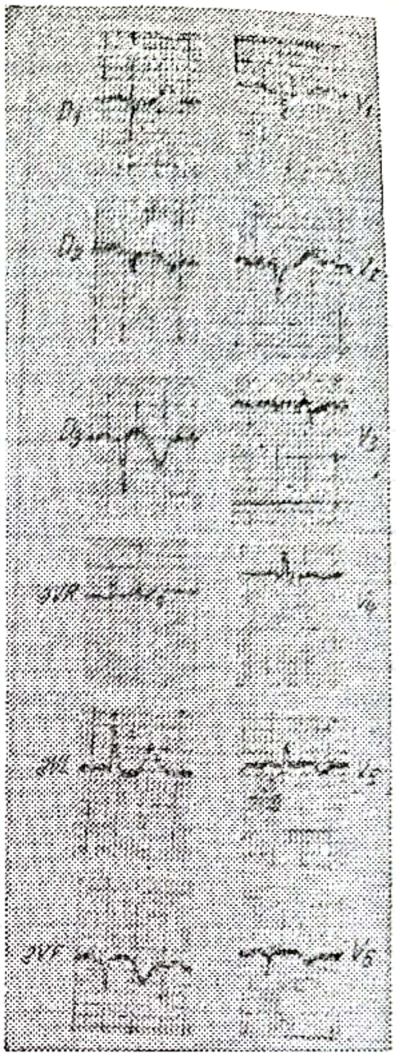


Fig. 8. — IMA posterolateral. Unde Q în D_2, D_3, aVF, V_5—V_6; ST supradenivelat în D_2, D_3, aVF, V_4—V_6; T negativ în D_2, D_3, aVF, V_5—V_6.

rior absente, mai ales dacă a apărut o undă Q anormală iar unda R a diminuat în înălțime. **Infarctele intramurale** (rudimentare) nu pot fi diagnosticate numai cu ajutorul ECG, deoarece se însoțesc cel mai adesea doar de inversiuni ale undelor T (ischemie subepicardică) în cîteva conduceri; atrage atenția o inversare a undelor T apărute repede, într-un context clinic sugestiv și care persistă mai multe săptămîni. **Infarctele subepicardice** sînt rare, negativează complexul QRS post inițial pînă la terminal, astfel încît pot să lărgească și să adîncească o undă Q normală sau patologică preexistentă, sau să determine apariția unei unde S de necroză; leziunea și ischemia sînt de tip subepicardic.

Tulburările de conducere în ramura stîngă a fasciculului His și, în parte, și cele în diviziunile ei pot masca sau pot preta la confuzia cu un infarct ventricular stîng. Întreruperea ramurii stîngi face ca vectorul

Tabelul V

Raporturile anatomo-electrice în infarctele miocardice transmurale

Localizare	Proiecție (directă)			Observații
Septală anterioară	V1 V2			
Anterioară	V3 V4			
Anteroseptală	V1 V2 V3 (V4)			Asociere posibilă de BRD și HBSA
Lateral joasă	V5 V6	(aVL)	(I) (II)	
Anterolaterală	(V3) V4 V5 V6	(aVL)	(I) (II)	
Supraapicală	V3 V4	aVL		
Laterală înaltă		aVL	I (II)	
Anteroextensivă	V1 V2 V3 V4 V5 V6	aVL	I II	
Inferioară (diafragmatică)		aVF	II III	Blocuri A—V frecvente; semne directe doar în III dacă infarctul este mic
Inferoseptală	(V1)	aVF	II III	Plus semne directe în VE
Inferolaterală	V5 V6	aVF	II III	
Periapicală (apicală)	V3 V4 (V5) (V6)	aVF	II III	
Anteroinferioară (transseptală)	V1 V2 V3 (V4) (V5) (V6)	(aVL) aVF	(I) II III	Bloc A—V complet relativ frecvent
Posterobazală (posterioară strictă)				Semne indirecte în V1 și/sau V2
Posterolaterală		aVL	I	Plus semne indirecte în V1 și/sau V2
Ventriculară dreaptă (parietală)	(V5R) V4R (V3R)			Rar izolată, de regulă asociată unui infarct inferior

BRD = bloc de ramură dreaptă;
HBSA = hemibloc stîng anterior;
A—V = atrio-ventricular

Scanned with OKEN Scanner

septal să fie îndreptat de la dreapta la stînga, unda Q septală fiind absentă în I şi Vs şi de regulă şi în aVL, şi numai rar înscriindu-se o undă q rudimentară. Peretele liber al VS este activat cu întîrziere, iar unda de necroză parietală se înscrie terminal ca undă S, formată pe seama celei de a doua componente (parietală) a blocului. O undă S, în cadrul unui complex RS de tip tranziţional, se înscrie în Vs în blocul de ramură stîngă (BRS) şi numai dacă există o hiperdeviere stîngă a ÂQRS, astfel încît criteriul poate fi nesigur. Dacă necroza este septală şi interesează o bună parte din/sau toată grosimea septului, atunci în I, aVL şi Vs se înscrie vectorul ventricular drept, fără opoziţie, sub forma de undă Q. O undă Q de 0,04 sec. sau mai mult în I, aVL şi V5 sau V6 în prezenţa unui BRS este un semn aproape sigur de infarct anteroseptal. Principial, cu cît necroza septală se întinde mai mult, cu atît unda Q este mai largă şi mai adîncă, şi cu cît necroza parietală este mai extinsă, cu atît unda S este mai largă şi mai adîncă; complexul RR' (M) din Vs, caracteristic BRS major, se poate transforma progresiv în qRS, QrS sau QS. Undele QS izolate în Vd nu sînt diagnostice, întrucît ele se pot înscrie şi în absenţa unui infarct, dar devin suspecte dacă sînt crestate mai ales terminal, complexul ventricular avînd aspect QSs. Faptul este valabil şi pentru conducerile inferioare (II), III şi aVF. Crestarea undei QS sub formă de qQS sau QSs în III şi aVF, este încă suspectă de necroză sau cicatrice septală, respectiv parietală. O necroză septală mai mică se poate traduce prin diminuarea înălţimii primei unde (septale) a complexului în M, iar o necroză septală stîngă poate negativa complexul ventricular postiniţial, transformîndu-l din RR' în rsR'. Există şi alte anomalii ale complexului ventricular caracteristic BRS care atrag atenţia asupra unui posibil infarct miocardic asociat. Majoritatea anomaliilor asociate descrise nu sînt suficient de specifice pentru necroză sau cicatrice, dar specificitatea lor creşte mult dacă, în prezenţa unui BRS preexistent, înainte au fost absente, iar tabloul clinic sugerează un IMA. Este posibil ca semnele de infarct să nu se înregistreaze decît dacă blocul dispare. Ocazional, BRS poate fi singura manifestare a unui infarct mic, situat în porţiunea bazală stîngă a septului interventricular (ocluzia ramurii septului fibros). În perioada acută diagnosticul este uşurat de prezenţa curentului de leziune, care tinde să supradeniveleze concav în jos segmentul ST, şi a ischemiei, care modifică primar unda T, făcînd-o adîncă, simetrică şi ascuţită.

Blocul de ramură dreaptă (BRD) nu modifică orientarea vectorilor septal şi parietal ventricular stîng, astfel încît nu îngreunează diagnosticul infarctelor, al căror sediu de predilecţie este VS. În prezenţa unui infarct anteroseptal, care se complică cel mai frecvent cu BRD, semnele directe apar în Vd, determinînd transformarea imaginii rsR' caracteristică BRD, în qR sau QR, însoţită în faza acută de supradenivelarea ST de tip lezional şi inversiunea primară a undei T.

În prezenţa unui **bloc atrioventricular complet** cu ritm idioventricular situat jos, diagnosticul de infarct miocardic poate fi imposibil, chiar în faza acută. Pledează puternic însă pentru existenţa unui infarct aspectul qR sau QR al complexelor ventriculare, supradenivelarea concavă în jos a segmentului ST dacă este precedată de unde R şi inversiunea

Scanned with OKEN Scanner

primară a undelor T, într-un context clinic sugestiv. Cînd ritmul ventricular este înalt, iar complexele ventriculare sînt înguste, diagnosticul se face ca în absența blocului. Dacă complexele ventriculare au caracter de bloc de ramură tipic, diagnosticul electrocardiografic al infarctului se bazează pe criteriile prezentate anterior.

Infarctul de miocard poate provoca o îngreunare locală a conducerii stimulului electric denumită **bloc periinfarct.** El se identifică pe ECG prin unele caractere: a) complexul ventricular este ceva mai larg (0,11 sec. sau mai mult), dar nu are aspect de bloc de ramură, ci este ușor împăstat terminal, b) există evidența necrozei sub formă de undă Q de cel puțin 0,04 sec., iar c) unda inițială (Q sau R) este urmată de o singură undă terminală (R sau S), ceea ce conferă complexului un aspect bifazic, cele două unde opunîndu-se la un unghi de peste 110°. Blocul periinfarct nu este identic cu un hemibloc, la care unda inițială (q sau r) nu are caracterele celei de necroză, și nu există împăstarea terminală (ultimele 0,04 sec.).

Ca și BRS, **sindromul WPW** poate masca sau sugera în mod fals existența unui infarct. Cînd vectorul preexcitației este îndreptat de la dreapta la stînga sau se apropie de electrodul explorator, apariția de unde Q este împiedicată atît timp cît necroza nu interesează chiar teritoriul activat de preexcitație. Semnele electrice ale infarctului devin manifeste o dată cu dispariția, spontană sau medicamentoasă, a preexcitației. În faza acută ajută modificările fazei lente, mai ales sub formă de curent de leziune și de unde T negative cu caracter ischemic. Undele Δ negative pot fi confundate cu unde Q de necroză sau de cicatrice, sau aspectul QS din II, III și aVF din unele forme de sindrom WPW tip B cu un infarct inferior; și în această situație sînt de ajutor modificările primare ale fazei lente.

Un al doilea IMA, situat într-un teritoriu diametral opus primului, poate anula semnele electrice caracteristice de infarct; dacă acest fapt se produce succesiv, diagnosticul este mult ușurat, dar dacă cele două infarcte de mărimi comparabile survin concomitent, chiar diagnosticul ECG de infarct poate fi imposibil. Unda Q sechelară poate de asemenea să dispară în prezența unui IMA situat într-o zonă opusă diametral. Cînd IMA se produce în același teritoriu în care există cicatrice de infarct și acest lucru este cunoscut, diagnosticul numai cu ajutorul ECG nu poate fi făcut dacă nu există și o modificare a undei Q preexistente. Un număr de alți factori, ca pericardita, cordul pulmonar acut (unde Q, curent de leziune și ischemie în III și VI), hemiblocul stîng anterior (unde q în V2, V3), hipertrofia ventriculară stîngă (imagini QS la dreapta zonei de tranziție), cardiopatia hipertrofică (unde Q anormale), agresiunile cerebrale acute sau tulburările electolitice (în cazul infarctelor non Q), pot face dificil diagnosticul de infarct miocardic actual sau vindecat. Ca în toate cazurile de infarct miocardic, ECG seriate sau preexistente și folosirea de conduceri suplimentare pot confirma sau mai ales infirma existența acestuia.

Infarctul atrial poate fi bănuit dacă există supra sau subdenivelări cu caracter primar ale segmentului PQ și modificări morfologice ale undei

Scanned with OKEN Scanner

P, mai ales dacă se asociază tulburări rapide de ritm atrial (fibrilaţie, flutter atrial, tahicardie paroxistică), un ritm atrial migrator sau o disfuncţie de nod sinusal cu ritm joncţional de înlocuire, şi sînt prezente semne de IMA inferior. Infarctul atrial este numai în mod excepţional izolat.

EXPLORĂRI NON INVAZIVE

Este clasic acceptat că diagnosticul IMA se bazează pe un trepied de date clinice, electrocardiografice şi enzimatice. În afara acestor metode, care precizează existenţa IMA şi în parte întinderea sa, cîteva alte metode paraclinice s-au impus şi sînt relativ larg utilizate în prezent, atît pentru evaluarea diagnostică cît şi pentru stabilirea unor complicaţii şi aprecieri prognostice.

1. RADIOGRAFIA TORACICĂ

Radiografia toracică contribuie puţin, în mod direct la diagnosticul de IMA, dar este extrem de folositoare pentru diagnosticul unor complicaţii, pentru excluderea altor afecţiuni care pot simula IMA şi nu în ultimul rînd pentru tratamentul fazei acute şi a formulării unor indicatori prognostici. Este recomandabil ca în urgenţă, în prima zi sau în primele 3 zile, să se efectueze la pat cu un aparat Roentgen portabil, radiografii toracice, care pot fi utile atît prin absenţa sau prezenţa unor semne cardio-pulmonare, cît şi pentru comparaţie cu imagini radiologice cardiace, în perioada postinfarct.

IMA nu modifică imediat volumul inimii, astfel încît prezenţa unei cardiomegalii pe filmul radiologic iniţial este datorită unor afecţiuni cardiace antecedente — valvulare, hipertensive, ischemice etc. În IM întinse, în faza acută cu I.V. stîngă, cordul poate fi de volum normal, dar ulterior, după săptămîni sau luni, odată cu fenomenele de remodelare ventriculară sau cu progresia bolii coronare, poate apare cardiomegalie progresivă uşor de identificat, mai ales dacă au existat filme radiologice anterioare. Pericardita precoce, din cursul IMA, nu modifică silueta cardiacă.

Prezenţa I.V. stîngi în IMA, produce modificări caracteristice, uneori precoce, ale imaginii radiologice pulmonare. Dilatarea vaselor pulmonare în hil, aspectul estompat al limitelor acestora, redistribuţia circulatorie în cîmpurile pulmonare superioare, imaginea de edem pulmonar — predominent perihilar şi în cîmpurile inferioare — sînt aspecte radiologice clasice de I.V. stîngă. Prezenţa elementelor radiologice de congestie vasculară pulmonară se corelează bine cu nivelul presiunii capilare blocate şi o imagine radiologică toracică normală este extrem de sugestivă de o presiune de umplere ventriculară stîngă normală. Totuşi pot exista şi discrepanţe între datele clinice privind IMA şi aspectele radiologice pulmonare, mai ales la bolnavii care au afecţiuni cronice pulmonare sau hipoxie severă. De asemenea, modificările radiologice de congestie pul-

Scanned with OKEN Scanner

monară în IMA urmează minim la cîteva ore pe cele hemodinamice, timp necesar producerii edemului interstiţial şi eventual a celui alveolar.

Radiografia toracică, de preferat repetată, este extrem de utilă, în diagnosticul unor complicaţii ale IMA, ca de ex: atelectazia, embolismul pulmonar, infecţia pulmonară, revărsatul pericardic abundent după tratament anticoagulant etc. În perioada de convalescenţă şi în lunile sau anii următori, ex. radiologic cardiac poate identifica instalarea unei cardiomegalii post infarct, a unui anevrism ventricular sau chiar a unor calcificări la nivelul anevrismului. Bolnavii care post-IM dezvoltă cardiomegalie şi/sau anevrism ventricular, au prognostic rezervat.

2. ECOCARDIOGRAFIA

Ecocardiografia a devenit o metodă curentă de evaluare a bolnavilor cu IMA: ea este utilă pentru diagnosticul pozitiv, pentru diagnosticul unor complicaţii în special mecanice, pentru aprecierea funcţiei VS regionale sau globale în perioada acută sau postinfarct.

Informaţiile obţinute prin ECO-M sînt relativ limitate — dar uneori esenţiale — prin însăşi limitele tehnicii, în schimb cele realizate prin ECO-2D pot fi extrem de valoroase, atît pentru diagnostic, cît şi pentru conduita terapeutică.

Anomaliile de motilitate regională constituie semnul ecocardiografic esenţial al ischemiei şi necrozei miocardice. Ele pot fi întîlnite la 88—94% din bolnavii cu IMA în cazul în care se foloseşte corect ECO-2D. Ele ar fi invariabile prezente în IM transmural şi la 2/3 din IM subendocardic. Localizarea anomaliilor de contracţie segmentară, identificată ecografic, se corelează relativ bine cu datele ECG şi anatomice. Uneori sînt prezente la ECO-2D mai multe segmente cu anomalii de contracţie, exprimînd atît arii de necroză recentă, cît şi arii de ischemie severă, dar reversibilă; în acest ultim caz, ariile de dissinergie pot să dispară uneori după nitroglicerină sau în perioada de convalescenţă a infarctului. La aprox. 1/3 din bolnavii cu IMA, poate fi identificată o motilitate hiperkinetică în zona neinfarctată.

În IM cu localizare pe VD, care de obicei se întîlneşte la peste 1/4 din IMA inferioare, ecocardiografia poate fi utilă identificînd modificarea motilităţii peretelui liber al VD, eventual a cavităţii VD şi mişcarea paradoxală a septului.

În afara informaţiilor valoroase privind anomaliile de contracţie regională, ECO-2D este utilă în IMA pentru aprecierea funcţiei VS, element esenţial pentru prognostic. O creştere a diametrului intern al VS, apreciată ecografic, se corelează strîns cu elementele clinice şi hemodinamice de insuficienţă cardiacă. Aprecierea parametrilor diastolici ai funcţiei VS, prin metode ecocardiografice, pare să aducă elemente suplimentare valoroase în evaluarea performanţei ventriculare din IMA.

ECO-2D şi eventual ECO-Doppler, sînt metode utile în detectarea multor complicaţii nearitmice ale IM atît în faza acută cît şi în perioada de urmărire postinfarct. Astfel pericardita precoce sau cea tardivă (de ex. pericardita cu lichid hemoragic după tratament anticoagulant) pot fi precizate ecografic. Insuficienţa mitrală ischemică, mecanismul său de producere prin disfuncţie de pilier, ruptură de cordaj sau de muşchi papilar,

Scanned with OKEN Scanner

dilatația ventriculară, sau gradul acesteia pot fi evaluate prin examenele ECO-2D și ECO-Doppler. Ruptura de sept interventricular, localizarea și severitatea șuntului, pot fi precizate prin ECO-Doppler. Tromboza intraventriculară, prezentă pînă la 30% în cazurile IMA — în special infarctele cu localizare anterioară sau întinse — poate fi detectată cu ECO-2D, cu o sensibilitate de 72—95% și specificitate de 86—96%. Trombii apar ca o masă ecogenă atașată de endocardul ventricular, într-o regiune miocardică cu akinezie sau diskinezie. Examenul ECO-M, are un rol limitat în detectarea trombilor, cu excepția celor voluminoși. Urmărirea ecografică a permis să se evidențieze nu numai relativa frecvență a trombozelor intraventriculare în IMA — argument pentru tratamentul anticoagulant — dar și precocitatea apariției acestora, chiar din primele zile de evoluție de IM. În sfîrșit, ECO-2D reprezintă o metodă simplă, extrem de sensibilă și specifică, pentru identificarea anevrismului ventricular.

3. EXPLORAREA RADIOIZOTOPICĂ

Explorarea radioizotopică este în prezent foarte diversificată în evaluarea cardiovasculară și este folositoare pentru explorarea IM și chiar indispensabilă în anumite situații, cu condiția existanței tehnologiei corespunzătoare în vecinătatea unităților de îngrijire a coronarienilor acuți. Tehnicile radionuclidice pot contribui la diagnosticul pozitiv și diferențial al IMA și complicațiilor acestuia, la estimarea efectelor tratamentelor active moderne de reperfuzie, precum și la evaluarea precoce postinfarct a stării întregului pat coronarian și a funcției de pompă a inimii (vezi și capitolul „Explorarea radioizotopică“ din „Bolile cardiovasculare“, Partea I).

a) Diagnosticul pozitiv al necrozei miocardice acute se poate face cu radiotrasori cu tropism pentru țesutul necrotic („pată fierbinte“) sau cu radiotrasori generali de explorare a perfuziei miocardice, care nu se vor fixa în zona infarctată („pată rece“). Prima variantă este mai utilizată. Dintre radiotrasorii „clasici“, Tehnețiul 99 m-pirofosfatul are tropism pentru depozitele de calciu din celulele necrozate și poate evidenția în mod direct un infarct acut între 1 și 7 zile de la debut (optim ziua 2—3). Acest tip de scintigramă este utilă mai ales în situațiile în care unele elemente din triada diagnostică clasică a infarctului acut (clinică-ECG-enzime) sînt neconcludente (de exemplu infarctul non Q, infarctul pe BRS major, infarctul pe sechele de infarct etc.). În aceste cazuri scintigrama constituie al patrulea element de diagnostic pozitiv.

Pentru ca scintigrama cardiacă cu Tc-99 m să devină clar pozitivă, trebuie ca ea să fie efectuată la cel puțin 12 ore de la debutul infarctului, de preferat la 1—3 zile.

Scintigrama cu Tc-99 m pirofosfat poate să ridice probleme de interpretare. Izotopul este preluat și de stern și coaste, astfel încît micile zone de infarct pot fi dificil de distins, mai ales cînd zonele de captare sînt apropiate sau se suprapun. Izotopul poate fi de asemenea preluat și scintigrama să apară pozitivă în regiunile cu ischemia miocardică severă din angina instabilă, în cardiomiopatii, pericardită, amiloidoză cardiacă, după traumatisme miocardice și chiar după cardioversie. În toate aceste

Scanned with OKEN Scanner

situații, datele clinice și tipul imaginii scintigrafice cu „spot cald" (tip difuz), ajută la diagnosticul corect.

Tehnica scintigrafiei planare poate da însă imagini neconcludente în cazul necrozelor de mică întindere, în special netransmurale. Tomografia imaginilor cu Tehneţiu (tomografia de emisie) creşte net sensibilitatea şi specificitatea. Dintre alţi trasori cu tropism pentru ţesutul necrotic, anticorpii antimiozină legaţi cu Indiu-111 sau I-113 sînt mai frecvent utilizaţi.

Scintigramele miocardice cu „pată rece" sînt mai puţin utilizate pentru diagnosticul pozitiv al necrozei miocardice. Izotopul cel mai utilizat este Taliu-201. Scintigrama cu Ta-201 devine pozitivă de îndată ce fluxul sanguin se reduce în regiunea de infarct, astfel încît o imagine sugestivă poate apare la 5—10 minute de la administrarea i.v. a izotopului. Deşi tehnica este înalt sensibilă pentru detectarea infarctului miocardic acut, totuşi un număr de factori îi pot afecta sensibilitatea. Astfel, infarctul miocardic vechi apare cu o „pată rece"; de asemenea, ischemia severă din angina instabilă poate apare scintigrafic cu „pată rece". Identificarea infarctului se face în proporţie de 100% în primele 6 ore de la debutul simptomelor, dar scade după 24 de ore la aproximativ 80%. Sensibilitatea metodei ar fi de aproximativ 50% în infarctul miocardic netransmural.

b) Eficienţa procedeelor de reperfuzie în infarctul acut (tromboliză, angioplastie coronariană) poate fi monitorizată prin procedeele radioizotopice de evaluare a perfuziei coronariene şi a viabilităţii tisulare. Astfel, clasic, Taliul 201 injectat înainte de tromboliză arată o zonă lacunară întinsă, care reprezintă zona de risc. Dacă prin reperfuzie o parte din miocardul la risc a fost salvat, peste 3—4 ore în acea zonă se va constata redistribuirea Taliului. Acest procedeu necesită două scintigrame succesive în timpul fazei acute a IM ceea ce este dificil de realizat în practică. În ultimii ani în acelaşi scop se foloseşte o generaţie mai nouă de radiotrasori, Tehneţiu 99-m isonitriţi. Aceştia se distribuie ca şi taliul, strict paralel cu perfuzia miocardică, dar nu au redistribuţie. Astfel, se efectuează injectarea radiotrasorului înainte de procedura de reperfuzie, dar nu este necesară efectuarea imediată a scintigramei. Bolnavului i se poate efectua orice manevră terapeutică iar peste 3—4 ore, cînd el a devenit mai stabil, se efectuează scintigrama (sub formă de tomografie), care va arăta imaginea iniţială, cu întreaga zonă de risc de necroză, căci radiotrasorul nu are redistribuţie. Peste 2—3 zile se efectuează o nouă scintigramă, cu acelaşi radiotrasor, care nu se va fixa pe zona de necroză definitivă. Diferenţa dintre zonele necaptante, dintre prima şi a doua scintigramă, reprezintă miocardul salvat prin procedeele de reperfuzie.

O metodă mai sofisticată este tomografia de emisie cu pozitroni la care se foloseşte de exemplu scintigrafierea concomitentă cu 18 flour-deoxiglucoză şi cu 11 Carbon-palmitat. Ultimul se distribuie strict proporţional cu fluxul coronarian, deci evidenţiază zonele ischemice şi necrotice, pe cînd primul este captat de celulele aflate în hipoxie, dar încă viabile. Astfel zona de captare de deoxiglucoză dar fără captare de palmitat reprezintă zona de miocard viabil, care trebuie salvat prin reperfuzie. Deoarece tomografia de emisie cu pozitroni necesită aparatură specială faţă de cea a medicinei nucleare „standard", aceste studii sînt mai rar

Scanned with OKEN Scanner

folosite în primele ore postinfarct și mai des în evaluarea postoperatorie a miocardului „hibernant".

c) Evaluarea unor complicații ale fazei acute a infarctului se poate face prin metode radioizotopice, dar de cele mai multe ori, există alte metode alternative mai simple pentru diagnosticul acestora. Evidențierea trombilor intracavitari se efectuează prin scintigrama trombocitelor marcate cu Indiu-111, dar sporul de sensibilitate față de ecografia-2D nu este mare, ultima metodă fiind mult mai comodă. Se poate evidenția existența unei rupturi de sept interventricular și evalua mărimea șuntului, dar ecografia-2D și Doppler color sînt cel puțin la fel de precise. Se poate evalua mecanismul producerii șocului cardiogen (hipokinezie difuză, akinezie sau diskinezie localizate, infarct predominant de ventricul drept), dar ecografia, cateterismul la pat și electrocardiograma reprezintă alternative diagnostice mai rapide și, de obicei mai simple. Anevrismul ventricular se evidențiază cu mare precizie prin angiografie radioizotopică, dar eco-2D este de asemeni foarte utilă, cu excepția cazurilor fără fereastră corespunzătoare ecografică.

d) Evaluarea stării generale a patului coronarian se efectuează în mod curent în faza de convalescentă a infarctului și scintigramele de perfuzie miocardică (în special cu Taliu-201 la efort sau după dipiridamol) sînt larg folosite în acest scop. Categoriile de convalescenți care beneficiază cel mai mult sînt cele cu ischemie precoce postinfarct evidențiază clinic (angină) sau electrocardiografic (proba de efort ECG). Scintigrama de perfuzie decelează în aceste condiții existența unei zone de hipoperfuzie la distanță față de zona infarctată precum și existența și întinderea bolii coronariene multivasculare. Testul radioizotopic constituie o etapă în selectarea bolnavilor pentru coronarografia de contrast, în vederea angioplastiei coronariene sau a operației de *by-pass*.

e) Evaluarea performanței cardiace postinfarct prin angiografie radioizotopică reprezintă una din procedurile cele mai importante din punct de vedere prognostic și al conducerii tratamentului și al programului de reabilitare. Angiografia radioizotopică computerizată (la echilibru sau la prima trecere) este cea mai fidelă metodă neinvazivă de apreciere a funcției cardiace de pompă, considerîndu-se la fel de precisă în domeniu ca explorarea prin cateterism. Este cunoscut faptul că gradul afectării funcției de pompă reprezintă un indicator sintetic foarte valoros asupra prognosticului imediat și la distanță postinfarct, căci disfuncția de pompă este influențată și de întinderea necrozei, de starea restului patului coronarian și de eventuala prezență a unor complicații mecanice. În același timp, gradul disfuncției de pompă reprezintă un factor limitativ pentru tipul de intervenție de reperfuzie, la disfuncție severă procedeele laborioase fiind riscante. Tot prin angiografie radioizotopică se poate evidenția eventuala viabilitate a unor zone de miocard akinetice, dacă acestea își reiau mișcarea după intervenții farmacologice (nitroglicerină, dopamină). De aceea, estimarea performanței cardiace prin angiografia radioizotopică postinfarct este o metodă de evaluare des folosită, utilă în multiple scopuri.

Scanned with OKEN Scanner

FORME CLINICE

1. **Forma clinică comună** este cea dominată de durerea de natură ischemică cu caractere definite, la care se asociază modificările biologice şi electrocardiografice caracteristice.

Primele descrieri clinice ale IMA aparţin lui Obrazov şi Străjescu (1910) şi Herrick (1912).

2. **Formele zise pur anginoase,** se referă la acele cazuri de infarct miocardic, la care simptomatologia clinică mimează mai curînd o angină de piept comună. Noi am remarcat acest aspect în cca 12% din cazurile de IMA nediagnosticate.

3. **Formele digestive, abdominale.** Tabloul clinic este dominat de manifestările digestive, care adesea trecînd pe primul plan pot conduce şi la un diagnostic clinic eronat. Astfel, durerea violentă, sfîşietoare, cu sediul epigastric, însoţită de greaţă şi vărsături, de o oarecare rezistenţă sau sensibilitate deosebită epigastrică, de fenomene vegetative, în special transpiraţii profuze şi de hipotensiune arterială ar justifica la o primă impresie, diagnosticul de ulcer perforat, pancreatită acută, sau celecistopancreatită acută. Problema se tranşează prin examenul anamnestic şi clinic cît şi investigaţiile ECG şi biologice.

4. **Formele nervoase sau psihice.** Manifestările nervoase sau psihice se întîlnesc mai ales la persoanele vîrstnice care au concomitent şi o ateroscleroză generalizată. În aceste situaţii, dacă IMA se însoţeşte de sindrom de debit mic sau hipotensiune arterială, apar tulburări circulatorii cerebrale. Uneori pot predomina tulburările psihice, exprimate printr-un sindrom confuzional, fie printr-o stare delirantă sau printr-o stare de agitaţie marcată. Alteori manifestările neurologice sînt pe primul plan, fie cu aspect de suferinţă cerebrală difuză, fie cu semne de focalizare. În astfel de situaţii investigaţia ECG este strict necesară şi nu rareori arată semne de IMA în evoluţie. Au fost descrise forme denumite „cerebrocoronariene", în care accidentul coronarian a apărut secundar accidentului trombotic cerebral, care s-a însoţit de alterări în coagulabilitatea sanguină şi de variaţii în reglarea TA. Au fost descrise totodată şi forme „coronarocerebrale" în care prăbuşirea tensională, scăderea marcată a debitului cardiac au favorizat tulburările de perfuzie cerebrală şi apariţia trombozei. În unele cazuri de accident hemoragic cerebral pot apare modificări ECG care să sugereze un IMA fără ca să existe leziuni coronariene.

Un aspect particular este cel al infarctelor miocardice ce apar la bolnavii psihici, care nu sînt aşa de rare, dar trec adesea nesesizate, dat fiind că ori durerea precordială nu este menţionată, ori, dacă este menţionată, nu este descrisă în mod corespunzător.

În fine, o schimbare a simptomatologiei neurologice sau psihice sau apariţia unei stări lipotimice ori sincopale nejustificate, sau a unei stări de colaps sau de şoc evident, impune şi un consult de specialitate şi în special practicarea unei ECG şi a unor investigaţii biologice minime.

5. **Formele cu o simptomatologie marcat pulmonară** se pot întîlni în special la bolnavii cu bronhopneumopatie cronică obstructivă.

Scanned with OKEN Scanner

Simptomatologia IMA este mascată fie de o encefalopatie hipoxică, care complică BPCO, fie de manifestările de cord pulmonar cronic decompensat; această eventualitate am remarcat-o în cca 14—15% din cazuri.

6. Formele silenţioase ale IMA şi infarctul de miocard ignorat sau nediagnosticat. Incidenţa IMA ignorat sau nediagnosticat este variabilă între 20% şi peste 50%, în medie 15—30%.

Aceste forme s-ar putea explica prin existenţa unor simptome mai puţin zgomotoase sau atipice, sau chiar prin absenţa simptomelor, ceea ce ar justifica denumirea de infarct silenţios sau tăcut.

Majoritatea cercetătorilor arată că incidenţa IM nediagnosticate creşte cu vîrsta, 1/2 din acestea constatîndu-se la persoane peste 60 ani. La aproximativ 1/2 din subiecţii cu IM nediagnosticat, nu se regăseşte în anamneză vreo suferinţă sau simptom, ceea ce îndreptăţeşte încadrarea acestora ca infarcte silenţioase; la restul de 1/2 din bolnavi manifestările sînt atipice, nesugerînd medicului sau bolnavului un atac de cord.

IM nediagnosticat, rezultă în mare măsură dintr-o eroare de interpretare medicală a tulburărilor bolnavului sau dintr-o incorectă apreciere a datelor paraclinice. Bolnavii însăşi, prin lipsa de informaţii corecte privind natura şi caracterele durerii coronariene, pot contribui la ignorarea accidentelor coronariene acute.

După studiul efectuat în Clinica medicală Colţea, principalele cauze ale ignorării diagnosticului de IMA sînt:

— survenirea decesului în primele ore şi imposibilitatea de a efectua investigaţiile minime;

— anamneză insuficientă şi neconcludentă prin imposibilitatea de a obţine date de la bolnav sau însoţitori (afazie, stare confuzională, accident vascular cerebral, şoc, senilitate etc.);

— asocierea altor manifestări zgomotoase care trec pe primul plan (insuficienţă cardiacă acută, pneumopatii acute, tromboembolii pulmonare, accident vascular cerebral);

— tablou clinic atipic, oligosimptomatic sau „tăcut" (în aproape 1/2 din cazuri);

— consultarea medicului cu mare întîrziere, cînd istoricul este îndepărtat, semnele biologice deja absente, iar ECG nediagnostică;

— infarcte miocardice la vîrstnici, atipice, adesea pe fondul unei vechi suferinţe cronice;

— localizarea infarctului acut, posterioară sau subendocardică.

7. Infarctul de ventricul drept constituie o formă clinică, cu anumite particularităţi ECG, hemodinamice şi anatomo-patologice. El a fost descris pentru prima dată în 1974 de Cohn şi colab., ca un sindrom de disfuncţie al VD, survenind în cursul evoluţiei unui IMA postero-inferior sau postero-bazal al VS. De atunci au apărut numeroase comunicări asupra acestei forme clinice de IMA.

Clinic sînt prezente simptomele şi semnele tipice ale unui infarct miocardic cu localizare postero-inferioară şi interesare septală, concomitent cu hipotensiune marcată, jugulare turgescente, hepatomegalie dureroasă, în contrast cu absenţa de simptome şi semne de încărcare pulmo-

Scanned with OKEN Scanner

nară. Hemodinamic presiunea de umplere a VD este egală sau chiar mai mare decît presiunea din VS.

Diagnosticul de infarct miocardic interesînd VD este suspectat pe baza datelor clinice şi este confirmat prin date hemodinamice, ecografice, cineangiografice sau cu radionuclizi.

Incidenţa infarctului VD este variabilă în raport cu criteriile clinice, sau cele anatomo-patologice (3% şi respectiv 14%).

Criteriile hemodinamice de diagnostic se consideră a fi esenţiale pentru precizarea diagnosticului de infarct al VD. Este caracteristică — în prezenţa unui IMA postero-inferior — creşterea disproporţională a presiunilor de umplere a VD faţă de cele ale VS; de asemenea presiunea în AD este egală sau chiar mai mare decît presiunea capilar-pulmonară blocată sau decît presiunea telediastolică a VS. Creşterea presiunii telediastolice din VD arată severitatea atingerii VD iar curbele de presiune din AD şi VD aspectul caracteristic al sindromului de adiastolie.

Explorarea radiologică furnizează date interesante; astfel o radiografie AP, în general nu arată mărirea umbrei cardiace şi nici prezenţa semnelor de stază pulmonară. Cineangiografia cavităţilor drepte permite evidenţierea unei dilataţii importante a AD, cu VD hipokinetic sau diskinetic în porţiunea sa postero-bazală. Coronarografic se constată obstrucţia completă a arterei coronare drepte şi diverse grade de stenozare (60—90%) interesînd celelalte artere şi ramuri principale coronariene.

Explorarea ecografică infirmă prezenţa unui revărsat pericardic şi pune în evidenţă mărimea cavităţilor drepte, hipokinezia VD, eventual îngroşarea septală cu mişcări septale anormale.

Ventriculografia dreaptă radioizotopică confirmă dilatarea cavităţilor drepte şi hipo- sau akinezia peretelui postero-bazal al VD.

Aspecte morfopatologice. Incidenţa afectării anatomice a peretelui VD în cursul IM este în medie între 10 şi 15%, cu extreme între 7% şi 34%.

Localizarea IM izolat pe VD este excepţională (2% după Wartman), sau preponderent pe VD (1,7% — Beam şi 3% Wartman). În 1/4—1/5 din cazuri, la leziunile VD se pot asocia şi afectări ale AD. Leziunea de necroză caracteristică este totdeauna posterioară şi adesea interesează în mod egal VD, VS şi septul (fapt explicat prin vascularizarea acestor zone de către artera coronară dr.). Studiul arterelor coronare arată leziuni de tip oclusiv interesînd în majoritatea cazurilor coronara dr. (peste 90%). Uneori se pot întîlni trombi murali în cavităţile cardiace şi TE pulmonare.

Pentru diagnosticul de infarct al VD este utilă ecocardiografia, care pune în evidenţă un VD mare cu funcţia deprimată şi o arteră pulmonară cu calibru normal. Hemodinamic infarctul VD este caracterizat prin presiune venoasă centrală crescută şi presiuni arteriale pulmonare normale sau diminuate.

Infarctele postero-inferioare cu extindere la VD şi disfuncţie VD ridică reale probleme de diagnostic diferenţial, care sînt dificil de rezolvat numai pe baza datelor clinice. Adesea, în astfel de cazuri se poate face eroarea de diagnostic cu tamponada cardiacă, dat fiind hipotensiu-

Scanned with OKEN Scanner

nea arterială marcată, creşterea presiunii venoase şi chiar prezenţa unui puls paradoxal Kussmaul. Hemodinamic se remarcă o echilibrare a presiunii între cavităţile drepte şi presiunea capilar-pulmonară blocată. Înregistrarea curbelor de presiune din cavităţile drepte cu *deep*-ul diastolic şi aspectul în platou al curbei, ca şi creşterea presiunii atriale pot conduce la afirmarea greşită a diagnosticului de pericardită constrictivă. În aceste situaţii dificultăţile de diagnostic pot fi rezolvate cu ajutorul ecocardiografiei.

Infarctul VD cunoaşte în evoluţia sa o serie de complicaţii, unele mai puţin severe, ca de ex.: tulburări de ritm, în special supraventriculare (FA, tahisistolie atrială, tahicardii joncţionale) şi de conducere (diverse grade de bloc, din care blocul gr. III poate justifica o electrostimulare provizorie), care nu au o semnificaţie prognostică deosebită, dar pot influenţa modificările hemodinamice. Accidentele tromboembolice, cîndva semnalate ca foarte frecvente, sînt în prezent mai rare, dat fiind aplicarea tratamentului anticoagulant.

Dintre complicaţiile majore două sînt de temut: una relativ frecventă, este de natură hemodinamică, colapsul hipovolemic, fără stază pulmonară importantă, şi alta de natură mecanică, ruptura septală care este de cele mai multe ori fatală.

În afara formelor cu afectare discretă a VD, cu consecinţe hemodinamice mici, legate de un oarecare grad de hipovolemie (<20%), celelalte infarcte ale VD au un prognostic rezervat, fiind grevate de o mortalitate ce depăşeşte 30%.

Tratament. Prezenţa infarctului de VD antrenează o serie de implicaţii terapeutice. Nerecunoaşterea disfuncţiei VD şi atribuirea stazei venoase jugulare unei insuficienţe cardiace congestive complicînd un IM postero-inferior şi administrarea în consecinţă unui diuretic puternic, constituie un gest terapeutic neadecvat, cu accentuarea hipotensiunii şi a debitului cardiac scăzut. În astfel de situaţii este indicată o creştere a volumului plasmatic, care au drept urmare creşterea debitului VS şi a perfuziei renale.

Trebuie combătute hipotensiunea şi oliguria, prin perfuzarea i. v. de soluţii macromoleculare (dextran), plasmă sau de soluţie glucozată 5%, la care se pot asocia agenţi vasoconstrictori: amine vasopresoare, dopamină, dobutamină sau o combinaţie a acestora.

Unii autori folosesc contrapulsaţia cu balon intraaortic, pentru a reduce post-sarcina şi a ameliora performanţa VS.

Au fost recomandate preparate de nitraţi sau vasodilatatoare (regitina sau nitroprusiatul de sodiu), mai ales în cazurile în care există o insuficienţă VS importantă complicînd IMA. Utilizarea acestora presupune însă o presiune sistolică conservată (peste 100—110 mmHg) iar disfuncţia VD să fie mai ales consecinţa unei hipovolemii uşoare (sub 20%). Efectul benefic al acestor droguri se datorează scăderii rezistenţelor arteriolare periferice cu diminuarea post-sarcinii şi ameliorarea funcţiei VS.

Pentru ameliorarea hemodinamicii a fost folosită şi stimularea secvenţială în frecvenţe între 80—90/min. Odată obţinută stabilizarea simptomatologiei clinice, funcţia de pompă VD se ameliorează în 5—8 zile, datorită probabil şi faptului că miocardul VD are o toleranţă la ischemie mult mai ridicată, comparativ cu cea a VS.

Scanned with OKEN Scanner

8. **Infarctele de miocard la vîrstele extreme.** Au fost descrise IMA la copii între 8 și 15 ani, de cele mai multe ori cu etiologie neateroscleroasă; în astfel de cazuri pot interveni anomalii coronariene, coronarita inflamatorie sau embolia coronară. De asemenea unele anomalii ereditare ale țesutului conjunctiv, sau anomalii metabolice pot avea implicații cardiovasculare, și în special coronariene. Dintre hiperlipemiile familiale numai forma de hipercolesterolemie familială homozigotă, afecțiune rară, caracterizată prin creșterea marcată a LDL cu un nivel al colesterolului plasmatic de 6—8 ori peste normal, se asociază foarte frecvent cu angina de piept, infarct miocardic sau moarte subită.

Infarctul miocardic la bătrîni are unele particularități care necesită o subliniere specială. Astfel durerea precordială caracteristică se întîlnește numai în 1/5 din cazuri și adesea durerea este înlocuită de dispnee. Apariția brutală a dispneei la o persoană în vîrstă, aparent nejustificată, poate sugera prezența unui IMA. Adeseori tulburările psihice sau manifestările neurologice pot constitui o modalitate de debut a IMA la vîrstnici (5—10% din cazuri). Decesul subit este semnalat în 10% din cazuri. Manifestările de ischemie periferică se întîlnesc cu o frecvență notabilă (<10%), fiind consecința scăderii debitului cardiac și prăbușirii TA, dar și a manifestărilor tromboembolice. În aprox. 3—5% din cazuri simptomul dominant este astenia marcată, care se prelungește pe o perioadă de 3—4 săptămîni. În sfîrșit, o proporție semnificativă de infarcte la vîrstnici pot fi ignorate, fie din cauză că sînt atipice, fie că sînt silențioase.

Din experiența noastră privind IMA la vîrsteie extreme se degajă cîteva concluzii: a) predominanța sexului masculin evidentă la tineri (9/1), se șterge la persoanele în vîrstă, în special peste 70 ani; b) la tineri, IMA îmbracă, cel mai frecvent, aspectul clasic, tipic. La vîrstnici există un procent important de forme atipice, cu durere necaracteristică sau absentă, dispnee „inexplicabilă", tulburări neurologice; c) iminența de infarct se remarcă mai frecvent la tineri (53%), față de 36% la vîrstnici; d) antecedentele coronariene personale sînt mult mai frecvente la bătrîni (60%), dar nu sînt neglijabile nici la tineri (33%); e) evoluția IMA la tineri este favorabilă, cu un procent mare de forme necomplicate și cu decese mult mai reduse (5—6%). La bătrîni evoluția este mai severă, dominată mai ales de insuficiența de pompă, decesele depășind 20—25%.

9. **Infarctul miocardic și sarcina.** Sarcina este apanajul femeilor tinere, iar teoretic vorbind ateroscleroza coronariană este foarte rară la femeile tinere în perioada de procreație. Sporadic au fost semnalate cazuri de tromboză coronariană și de IMA la gravide în trimestrul II sau III de sarcină, sau chiar în timpul travaliului.

Ca factori de risc au fost incriminate unele anomalii vasculare, anomalii de structură a țesutului conjunctiv și elastic, fumatul și utilizarea de anticoncepționale.

Din datele publicate rezultă că în general IMA la gravide este relativ bine suportat și numai în puține cazuri se complică de insuficiență cardiacă acută. Se pare însă că IMA este mai sever în trimestrul III de sarcină.

Scanned with OKEN Scanner

Apariţia unui IMA nu impune întreruperea sarcinii, iar după cei mai mulţi obstetricieni şi cardiologi un IM în antecedente, cu evoluţie necomplicată nu impune evitarea sarcinii. IMA are acelaşi tratament ca în cazurile obişnuite fără sarcină. Administrarea de anticoagulante constituie încă o problemă de litigiu. Naşterea se poate realiza pe cale naturală, vaginală şi aplicarea de forceps sau prin cezariană.

10. Infarctul de miocard şi diabetul zaharat. Angiopatia aterosclerotică are unele particularităţi în cursul diabetului zaharat. Ateroscleroza devine mult mai severă şi mai întinsă la diabetici decît la nediabetici, în raport probabil cu dislipidemia din cursul diabetului. Severitatea şi întinderea aterosclerozei se corelează bine cu vechimea şi severitatea bolii, cu felul cum este controlată boala. Sînt cunoscute incidenţa crescută a accidentelor vasculare cerebrale şi a IM la diabetici, fapt care implică diabetul zaharat ca un important factor de risc.

În afara aterosclerozei coronare şi a consecinţelor sale, la diabetici se poate întîlni o cardiomiopatie diabetică, demonstrată atît experimental, cît şi pe baza studiilor anatomo-clinice realizate la diabeticii cu insuficienţă cardiacă.

După datele Clinicii Medicale Colţea, semnalăm că în 1/5 din cazuri diabetul zaharat a fost descoperit cu ocazia internării pentru IMA. După grupul diabeticilor cunoscuţi, în 34% din cazuri diabetul era echilibrat numai prin regim, în 40% din cazuri prin dietă şi medicaţie orală şi numai în 5% din cazuri prin insulină. În ceea ce priveşte vechimea bolii, în 1/4 din cazuri diabetul era mai vechi de 10 ani şi în puţin peste 1/2 din cazuri avea o vechime peste 5 ani.

Debutul nedureros al IMA a fost remarcat în 23,25%, comparativ cu numai 11,66% la nediabetici. La majoritatea din diabetici, debutul s-a făcut prin manifestări de insuficienţă cardiacă. Ca şi la nediabetici, o insuficienţă cardiacă insolită poate fi expresia IMA.

Este de remarcat debutul prin iminenţă de infarct (angină instabilă), întîlnit la peste 1/3 din cazuri; perioada de angină instabilă pînă la instalarea IMA a variat între 13 şi 23 zile. Localizarea IMA a fost: anterioară în 46,5%, posterioară în 36,5%, septal profund în 7% şi subendocardic în 9,3%, cifre similare cu cele de la nediabetici. Evident prognosticul vital a fost mai grav la diabetici, decesul survenind la 32,55%, procent cu mult mai mare faţă de nediabetici (19,73%). Analizînd cauzele de deces s-a remarcat frecvenţa mare a insuficienţei cardiace şi a manifestărilor tromboembolice la diabetici.

11. Infarctul de miocard şi actul operator. Persoanele care au avut un IM în antecedente au un risc crescut de a face un IM perioperator, aşa cum remarcă numeroşi cercetători; acest risc pare a fi apreciabil. Frecvent infarctele miocardice perioperatorii sînt nedureroase sau atipice. Mortalitatea în IMA perioperator este similară cu a infarctelor ce survin în mod obişnuit pentru subiecţii care nu au avut IM în antecedente, dar creşte de 2—5 ori pentru cei care au avut IM în antecedente.

Experienţa a arătat că riscul de a face un nou IMA în perioada perioperatorie este cu atît mai mare, cu cît timpul scurs de la un accident coronarian acut antecedent este mai mic. Incidenţa infarctului a fost de aprox. 16% cînd intervalul infarct-intervenţie a fost de numai 3—6 luni

Scanned with OKEN Scanner

și de 5% cînd intervenția chirurgicală a fost amînată cu mai mult de 6 luni.

Se pare că elementul fiziopatologic ce imprimă aceste caractere IMA perioperator este dominat de variațiile tensionale și în special de hipotensiune.

Cînd intervenția chirurgicală se impune în timpul evoluției unui IM, riscul operator este extrem de mare, dar el trebuie acceptat dacă intervenția chirurgicală este urgentă și indispensabilă. Anestezia corect aleasă, o bună pregătire operatorie, o bună reanimare, menținerea unei corecte balanțe hidroelectrolitice, o alegere a tehnicii chirurgicale care reduce la minimum traumatismul operator, pot crește mult șansa bolnavului de a depăși momentul critic.

DIAGNOSTICUL POZITIV ȘI DIFERENȚIAL

Diagnosticul pozitiv de infarct miocardic nu este dificil în cca 80% din cazuri. Totuși, acest diagnostic trebuie să fie extrem de precoce și de exact, pentru a putea realiza o terapie eficientă vizînd în primul rînd reducerea întinderii necrozei miocardice.

Diagnosticul pozitiv de IMA se bazează pe trepiedul bine cunoscut: durerea precordială de natură ischemică, modificările ECG și cele bioumorale (în special enzimatice) destul de caracteristice.

Durerea cu localizarea și caracterele cunoscute este de regulă foarte intensă, ea poate lipsi în 10—15% din cazuri, în special la diabetici și la persoane vîrstnice. Uneori durerea este mascată de alte manifestări, cum ar fi o stare sincopală, dispnee severă sau tulburări neurologice asociate. Relativ frecvent, pe lîngă durere pot fi prezente manifestări asociate: stări de neliniște sau chiar de agitație extremă, transpirații profuze, manifestări digestive variate (sughiț, eructații, greață, vărsături, meteorism abdominal, diaree).

Semnele ECG pot lipsi în faza precoce a IMA sau pot fi reduse numai la o undă T amplă, pozitivă, simetrică, ascuțită, expresie a ischemiei subendocardice.

După 2—3 ore de la declanșarea simptomatologiei clinice apare și imaginea electrică tipică ca undă Pardee, cu supradenivelare de ST, care înglobează și unda T și unda Q de necroză. În fața acestui tablou ECG diagnosticul de IMA devine certitudine, în contextul clinic amintit.

Valoarea diagnostică a ECG este incontestabilă, dat fiind sensibilitatea metodei (88%) care prin multiplicarea derivațiilor poate atinge și depăși 90—95%.

Mai dificilă este situația cînd ECG nu arată modificări caracteristice, în prezența unui tablou clinic destul de evocator. În această situație (de ex.: aspect de ischemie-leziune subendocardică, BRS, HVS importantă, IM în antecedente etc.), datele clinice și determinarea enzimelor serice, sînt esențiale pentru precizarea diagnosticului.

Modificările biologice, în special cele enzimatice, sînt extrem de importante pentru diagnosticul IMA. Formularea diagnosticului de IMA în primele ore prin metode biologice este limitată, întrucît modificările enzimelor miocardice se instalează cu o oarecare întîrziere față de mani-

Scanned with OKEN Scanner

festările clinice caracteristice. Astfel CPK și în special CPK-MB, specifică miocardului, începe să crească în plasmă la 6 ore de la debutul clinic și atinge maximul la 24 ore. CPK-MB este enzima miocardică care crește mai precoce în raport cu SCOT sau LDH. De asemenea dozarea mioglobinei serice poate fi extrem de utilă pentru diagnostic.

Diagnostic diferențial. 1. În primul rînd IMA trebuie diferențiat de *angina pectorală* cu accese frecvente, mai intense sau/și mai prelungite ca durată. Diagnosticul nu este dificil, deoarece accesele de angină pectorală (AP) cedează la nitroglicerină și nu se însoțesc de modificările ECG caracteristice IMA.

O problemă mai delicată este aceea a diagnosticului diferențial între ceea ce s-a descris ca insuficiență coronariană acută și IMA. Problema este numai aparent dificilă, deoarece ambele aceste eventualități impun o atitudine comună: internarea bolnavului în unitatea de îngrijire a coronarienilor. În insuficiența coronariană acută tabloul clinic este dominat de un acces dureros retrosternal sau precordial care are aproape aceleași caractere cu cel din IMA. Durerea este intensă, violentă, persistentă, puțin influențată de nitroglicerină și durează 30 minute sau mai mult. Ceea ce deosebește această formă de insuficiență coronariană acută de IMA este absența semnelor ECG și biologice (enzimele serice) caracteristice IMA.

2. Într-o *pericardită acută*, durerea precordială, starea febrilă-subfebrilă, și modificările ECG, pot sugera existența unui IMA. Durerea de pericardită acută, care poate simula pe cea din IMA, are cîteva particularități: este accentuată de respirație și de decubitusul dorsal (în special cel stg.) și este ameliorată de poziția șezînd și de flexia anterioară a trunchiului. Modificările ECG sînt diferite însă în pericardita acută și IMA, și tranșează cel mai deseori diagnosticul. În cazuri rare, modificările ECG inițiate de pericadita acută pot sugera existența unui IMA, dar valorile enzimatice sînt normale în prima situație.

3. *Anevrismul disecant de aortă* poate pune problema unui diagnostic diferențial cu IMA prin debutul brutal al durerii care poate fi precordială, dar care rapid, păstrîndu-și intensitatea de la început (maximă), iradiază în spate, în regiunea interscapulo-vertebrală, spre regiunea cefei, în epigastru, dar și în regiunea lombară. Ca și în IMA, bolnavul poate avea aspect de șocat, cu tahicardie, tahipnee, dar, fapt deosebit de important, TA nu este prăbușită. În marea majoritate a cazurilor electrocardiograma, prin absența modificărilor și prin aspectul său nespecific, exclude IMA.

4. Dificultăți de diagnostic pot apare și în cursul unor *tahiaritmii*, de obicei brutal instalate și care se însoțesc de dureri precordiale cu caracter anginos, uneori severe. În aceste situații ECG nu este evocatoare de IMA și la fel enzimele serice, iar tratamentul eficient al tahiaritmiei duce rapid la dispariția simptomatologiei.

5. În unele circumstanțe se impune un diagnostic diferențial cu o serie de *suferințe ale aparatului respirator*, cum ar fi pneumonia, pleurezia stg., pneumotoraxul spontan stg., tromboembolia pulmonară sau chiar cu pneumomediastinul. În toate aceste situații examenul clinic atent, radiografia toracică și electrocardiograma ajută la elucidarea diagnosticului.

Scanned with OKEN Scanner

Un diagnostic diferențial mai dificil, poate fi între emfizemul mediastinal sau pneumomediastinul și IMA. Emfizemul mediastinal apare în circumstanțe variate ca o complicație a unei pneumonii, a miliarei tbc, a bronșitei cronice sau a astmului bronșic sau chiar în cursul manevrei Valsalva sau a respirației asistate.

Spontan sau în urma unor accese de tuse se instalează în mod brutal o durere violentă retrosternală care adesea iradiază spre ambele brațe și spre gît, însoțită de dispnee. Uneori durerea și dispneea se însoțesc de hipotensiune și adesea acest tablou simptomatic este etichetat drept pericardită acută, pneumotorax, tromboembolie pulmonară sau IMA.

Diagnosticul se precizează în urma examenului clinic care evidențiază la palpare crepitații subcutanate, în regiunea suprasternală, în regiunea gîtului și chiar toracală anterioară, ca și a semnului Hamman la auscultație; zgomotele cardiace pot fi auzite. Diagnosticul se confirmă prin examenul radiografic.

6. În alte circumstanțe diagnosticul diferențial se face cu o serie de *suferințe digestive* cum ar fi: ruptură spontană a esofagului, ulcerul perforat, colecistita acută, pancreatita acută și chiar cu o simplă indigestie.

Ruptura spontană a esofagului este o afecțiune rară, care de cele mai multe ori conduce la un diagnostic greșit, fie de IMA, fie de ulcer perforat sau de pancreatită acută. Pot ajuta la diagnostic, pe lîngă tabloul clinic, prezența emfizemului subcutanat în regiunea gîtului sau în fosele supraclaviculare, semnul Hamman, absența semnelor ECG evocatoare de IMA și evidențierea pneumomediastinului pe radiografia toracică.

Ulcerul gastro-duodenal perforat se poate confunda uneori cu infarctul postero-diafragmatic. Caracterele durerii, contractura abdominală, istoricul ulceros, radiografia abdominală pe gol și aspectul ECG, tranșează în majoritatea cazurilor diagnosticul de la început, fără să mai fie nevoie de cîteva ore de urmărire.

Colica biliară poate simula IMA, dacă durerea, în loc de sediul și iradierile sale caracteristice, are localizarea epigastrică sau precordială. Apariția sa după un prînz gras, la un bolnav cu antecedente hepatobiliare, semnul Murphy pozitiv și ECG fără modificări sugestive permit diferențierea — relativ ușor — între colica biliară și IMA. În caz de colecistită acută calculoasă, cu sediu atipic-precordial sau retrosternal al durerilor — elementele cele mai caracteristice sînt furnizate de examenul obiectiv abdominal. Absența modificărilor ECG caracteristice și examenul ecocardiografic al colecistului și căilor biliare, tranșează aproape întotdeauna diagnosticul. Nu trebuie uitată însă asociația posibilă între IMA și litiaza biliară.

Pancreatita acută poate prilejui un diagnostic diferențial, fie cu un ulcer perforat, fie cu IMA. Simptomul cardinal al pancreatitei acute este durerea în etajul superior al abdomenului, însoțită adesea de alterarea stării bolnavului; durerea poate fi însă preponderent epigastrică și cu iradieri în spate sau în ambii umeri. Diagnosticul corect se bazează pe datele anamnestice (antecedente de litiază biliară, simptomatologie survenind în urma unui prînz bogat, consum de alcool) și pe constatările de la examenul fizic. Durerea localizată în abdomenul superior este agravată de decubitul dorsal și ușurată de poziția șezînd cu trunchiul flectat

Scanned with OKEN Scanner

înainte; de obicei abdomenul este destins de volum, cu un oarecare grad de rezistență musculară la palpare. După un timp semnele de ileus paralitic devin nete, la fel ca și apărarea musculară și apariția semnului Blumberg. Uneori pot exista unele modificări ECG puțin caracteristice. Diferențierea între pancreatita acută și IMA, se bazează în final pe datele pozitive ale examenului fizic, pe datele ECG nespecifice — în condițiile unor tulburări hemodinamice semnificative — precum și pe dinamica modificărilor ECG și enzimatice. Hiperenzimemia pancreatică (amilază, lipază) este caracteristică pentru pancreatita acută.

Uneori o simplă indigestie poate creia dificultăți diagnostice cu IMA. Infarctele postero-inferioare pot surveni după un prînz mai bogat, exprimîndu-se prin dureri epigastrice, însoțite de greață și vărsături. Istoricul, examenul obiectiv și traseul ECG lămuresc de regulă diagnosticul.

În fine unele *suferințe ale peretelui toracal stg.* pot ridica probleme de diagnostic diferențial: sindromul Tietze, fractura de coastă, herpesul Zoster, suferințe ale coloanei vertebrale sau ale articulațiilor scapulo-humerale. Anamneza corectă, examenul clinic și radiologic al coloanei cervico-dorsale și articulațiilor scapulo-humerale, investigațiile ECG și enzimatice, permit precizarea diagnosticului în aceste circumstanțe.

EVOLUȚIE ȘI COMPLICAȚII

În urma cercetărilor epidemiologice ca și a bogatei experiențe clinice acumulate în ultimele decenii, s-a constatat că peste jumătate din decesele imputate IMA survin în prima oră de la declanșarea simptomatologiei prin aritmii fatale, de cele mai multe ori FV sau bradiaritmii însoțite de hipotensiune marcată. Aproximativ 2/3 din acești bolnavi nu ajung la spital, decesul producîndu-se în afara instituției spitalicești și de cele mai multe ori fără a primi vreun ajutor medical.

Odată cu crearea Unităților de îngrijire a coronarienilor, în jurul anilor 1960, s-a ajuns la o mai corectă îngrijire a persoanelor cu IMA, la o analiză mai atentă a cauzelor de deces și la combaterea mai agresivă și mai eficientă a acestora, la formarea unui personal antrenat, cunoscător al acestor cauze și care poate interveni prompt, chiar în lipsa medicului.

Ca urmare a acestora, principalele cauze de deces în perioada acută a IMA nu mai sînt aritmiile precoce și mai ales insuficiența cardiacă, ci complicațiile majore precoce ale infarctului, în special extinderea acestuia sau ruptura cordului.

Din punct de vedere conceptual optica medicilor s-a schimbat în ultimele două decenii, în urmărirea și tratarea bolnavilor cu IMA: scopul final este constituit nu numai de evitarea complicațiilor și facilitarea vindecării, adică a formării unei cicatrici trainice, cît mai ales de protecția miocardului amenințat în ischemie și de reducere pe cît posibil a întinderii infarctului sau chiar evitarea acestuia. Pe aceiași linie se urmărește protejarea bolnavului cu IMA în primele ore, cînd instabilitatea electrică este mare, iar riscul unor aritmii severe ca și al morții subite este excesiv de ridicat.

Pentru a răspunde acestor desiderate s-au înființat Unitățile mobile de îngrijire a coronarienilor; s-a desfășurat o amplă acțiune de edu-

Scanned with OKEN Scanner

care și informare a masei populației privind accidentele coronariene acute și s-au instruit voluntari care pot interveni înainte de sosirea ambulanței sau a unității mobile. Bolnavii cu un IMA, confirmat sau suspectat, sînt internați de urgență acolo unde există — în Unitățile coronariene sau în lipsa acestora în servicii de medicină internă, care au și servicii de reanimare. Toate aceste unități au personal calificat și specializat, dotări tehnice și medicamente de urgență, pentru a urmări evoluția accidentelor coronariene și a trata prompt orice complicație aritmică, insuficiența de pompă sau alte complicații survenite la bolnavii coronarieni.

Experiența extrem de interesantă și edificatoare de la Belfast — Irlanda și de la Seattle — Washington, a dovedit că aprox. 2/3 din acești bolnavi cu IMA destinați morții precoce au putut fi resuscitați cu succes, decesele reducîndu-se de la 22% la 9%. Decesele în afara spitalului sînt consecința fie a IMA, fie a morții subite, în ambele circumstanțe cauza morții constituind-o o tulburare de ritm gravă, de cele mai multe ori F.V.

Evoluția bolnavilor cu IMA urmăriți în Unitatea de terapie a coronarienilor, poate fi extrem de variabilă, de la relativ simplă — și absența complicațiilor — pînă la extrem de gravă și deces. Astfel în primele 24 de ore a IMA sau eventual 48 ore, există o perioadă critică, dominată de sindromul dureros de natură ischemică, de scăderea tensională, care uneori este brutală, pînă la șoc cardiogen, de starea de anxietate și de agitație, de dispnee, care uneori este marcată luînd aspectul astmului cardiac sau chiar a EPA și îndeosebi de apariția sau nu a tulburărilor de ritm și de conducere. Toate aceste manifestări clinice se cer atent urmărite, prin supravegherea clinică a bolnavului, prin monitorizarea convențională sau prin monitorizare hemodinamică (vezi cap. „Monitorizarea cardiacului"). În raport cu evoluția IMA se crează condițiile unei intervenții terapeutice prompte și eficiente. În această etapă, după necesități se corectează volemia, se administrează medicația antiaritmică și eventual agenții inotropi activi, se corectează dezechilibrele hidroelectrolitice etc.

Dacă primele 48—72 ore trec fără repercusiuni hemodinamice și tulburări de ritm și de conducere și fără apariția semnelor de insuficiență ventriculară stîngă, atunci este posibil ca evoluția IMA să nu fie perturbată de apariția vreunei complicații mai tardive.

În prima săptămînă de evoluție a IMA, la mai mult de 50% din bolnavi, evoluția este progresiv favorabilă, fără incidente semnificative; în cca. 40% din cazuri însă apar tulburări de ritm și/sau de conducere și mai ales simptome și semne de insuficiență cardiacă.

În cazurile cu evoluție favorabilă procesul de ameliorare — vindecare continuă. În săptămîna a doua subfebrilitatea și tahicardia dispar, TA se stabilizează, starea generală tinde să se normalizeze, astfel încît o parte din bolnavi consideră supravegherea și precauțiile medicale, într-un fel exagerate.

După cîteva zile de evoluție favorabilă (necomplicată) a IMA — după unii cercetători, sau mai bine în a 2-a săptămînă, se ridică problema mobilizării bolnavului. În ceea ce ne privește, recomandăm mobilizarea activă a bolnavului cu IMA din ziua 10—14-a. În aceste condiții se poate

Scanned with OKEN Scanner

realiza o adaptare mai rapidă, pentru activităţi comune în interiorul locuinţei. Dacă adaptarea la efort nu ridică nici un fel de problemă (nu apare tahicardie, dispnee, TA se menţine stabilizată, nu apare oboseală sau astenie fizică), după 3 săptămîni de la debutul IM, se efectuează externarea bolnavului.

Dacă evoluţia nu este cea dorită, şi apar unele din complicaţiile precoce ale IM şi în special tulburări de ritm şi de conducere persistente şi cu semnificaţie prognostică, sau manifestări de insuficienţă ventriculară stg., sau dacă la încercările de mobilizare reapar durerea anginoasă şi tahicardia sau ES ventriculare semnificative, atunci în funcţie de evoluţie, repausul la pat este necesar să fie prelungit 3—4 săptămîni.

În final, un bolnav cu IMA, în funcţie de evoluţia sa, complicată sau necomplicată, părăseşte spitalul la 3 pînă la 5 săptămîni de la internare.

În prezent există tendinţa nu numai a mobilizării precoce, dar chiar şi a externării din spital tot precoce. În raport cu aceste probleme sînt necesare cîteva comentarii:

1. În jurul anilor 1950 se recomandă o spitalizare de aprox. 4—6 săptămîni pentru IMA, în vederea obţinerii unei cicatrici ferme şi pentru a se evita formarea unui anevrism al ventriculului stîng. Spitalizarea prelungită avea unele consecinţe evident negative: decondiţionarea fizică, apariţia unor complicaţii tromboembolice, probleme psiho-sociale pentru bolnav şi familie.

2. Ulterior s-a născut ideea mobilizării mai precoce a bolnavilor şi a reducerii timpului de spitalizare. Bolnavilor cu IMA necomplicat, li s-a permis să stea într-un fotoliu încă din primele zile, iar timpul de spitalizare s-a redus la aprox. 3 săptămîni.

3. Datorită noilor achiziţii terapeutice, durata spitalizării în jurul anilor 1980 s-a redus la cca 7—10 zile, dar de curînd, Topol şi colab. propun reducerea şi mai marcată a timpului de spitalizare pentru IMA necomplicate, în condiţiile tratamentului ce vizează reperfuzia miocardică (trombolitic).

Totuşi reducerea timpului de spitalizare la numai 3 zile este exagerată, dat fiind existenţa unor complicaţii neprevăzute şi care pot apare în săptămîna a doua sau chiar a 3-a de la debutul IMA. De altfel, autorii notează în studiul lor o reinfarctizare în 3,3% din cazuri. La fel îngrijirea IMA necomplicat la domiciliu, deşi preconizată de unii, nu este în prezent acceptată.

Bolnavii care au suferit un IMA şi au depăşit cele 3 săptămîni se pot considera în mare ca vindecaţi; ei trec în perioada de convalescenţă. Bolnavilor li se recomandă repaus la domiciliu încă 1—3 săptămîni, după care pot părăsi locuinţa şi treptat-treptat să intre în viaţa curentă. Sînt recomandate plimbări de aprox. o oră, de 2 ori pe zi, în condiţiile absenţei anginei sau a fatigabilităţii. În această perioadă se poate începe acţiunea de recuperare, sub control medical.

Bolnavul va fi controlat medical lunar, în primele 3 luni, apoi la 2 luni în următoarele 6 luni sau ori de cîte ori este nevoie.

După trecerea a 3 luni, fără vreo complicaţie, se consideră recuperarea fizică realizată şi se tentează reluarea progresivă a vieţii familiale şi socio-profesionale.

Scanned with OKEN Scanner

COMPLICAȚIILE PRECOCE

Complicațiile precoce ale IMA sînt: insuficiența ventriculară stîngă sau insuficiența cardiacă congestivă, tulburările de ritm și de conducere, șocul cardiogen, ruptura inimii și moartea subită.

INSUFICIENȚA CARDIACĂ

Din datele noastre, asemănătoare cu ale altor cercetători, rezultă că insuficiența cardiacă reprezintă principala complicație precoce sau tardivă a IMA și totodată și cea mai frecventă cauză de deces, corelîndu-se în principal cu întinderea zonei de necroză, cu existența tulburărilor de ritm și de conducere, sau a altor complicații, cum ar fi disfuncția de pilier, ruptura de sept etc. La apariția insuficienței cardiace mai pot contribui suferințele asociate, spre exemplu: bronhopneumopatia cronică obstructivă, HTA, precum și antecedentele de cardiopatie ischemică, și mai ales existența IM în antecedente.

După datele personale și în funcție de loturile cercetate, incidența insuficienței cardiace a variat între 1/5 și 1/3 din cazurile studiate. Insuficiența ventriculară stîngă s-a remarcat la 37% din bolnavii cu IMA, iar cea congestivă la 12,8%. Insuficiența cardiacă apare mai ales la persoanele în vîrstă, 60,6% fiind în decada a 6-a și a 7-a și 30% fiind peste 70 ani.

Fiziopatologie. Ischemia și necroza miocardică au ca urmare mecanică o limitare regională a contracției miocardice, care tulbură hemodinamica, atunci cînd 20—25% din masa musculară a ventriculului stîng este lezată și poate provoca un șoc cardiogen cînd peste 40% din această masă este afectată. Tulburările hemodinamice sînt corelate însă nu numai cu dimensiunile zonei de ischemie-necroză, ci și cu starea funcțională a întregului miocard.

Scăderea volumului bătaie ce rezultă are ca urmare o reducere a circulației coronariene care are ca efect diminuarea forței de contracție cu creșterea consecutivă a presiunii de umplere din ventriculul stîng și a tensiunii parietale ce micșorează și ea perfuzia coronară. Se realizează astfel un cerc vicios care poate duce pînă la insuficiență cardiacă sau șoc cardiogen.

Spre deosebire de alte situații, în infarct afectarea funcțională a miocardului nu este difuză, zone cu funcție alterată și limitată coexistînd cu zone cu funcție normală, fapt ce permite inimii ca prin mecanisme compensatorii cu acțiune mai ales pe zonele cu funcție normală să-și mențină în anumite limite funcția de pompă.

Unul din aceste mecanisme este creșterea catecolaminelor eliberate atît prin stimularea suprarenalei cît și direct la nivelul terminațiilor simpatice postganglionare din inimă, care au un efect pozitiv cronotrop și inotrop, dar poate fi și nocivă, datorită sporirii consumului de O_2 a miocardului, acțiunii aritmogene a catecolaminelor și unei inhibiții a secreției de insulină ce tulbură toleranța la glucoză și utilizarea ei.

Un alt mecanism compensator este reprezentat de rezerva de presarcină (prin mecanism Frank-Starling), care în cazul creșterii presiunii telediastolice din ventriculul stîng produce o creștere a volumului bătaie;

Scanned with OKEN Scanner

rezerva funcțională este însă epuizată cînd presiunea de umplere depășește 20 mmHg, iar la valori peste 30 mmHg se ajunge la scăderea volumului bătaie.

În ceea ce privește tipurile de deficit de pompă se remarcă că insuficiența ventriculară stîngă, exprimată mai ales prin tahicardie, simptome și semne de congestie pulmonară, a fost consemnată în 58,8% din cazuri, și în proporție aproape egală EPA și șocul cardiogen — 8,6%. Insuficiența cardiacă a condus la o creștere importantă a mortalității — 38,4% în lotul celor cu insuficiență cardiacă, față de 11% în lotul celor fără insuficiență cardiacă. Rata de mortalitate a variat în funcție de tipul de insuficiență cardiacă, fiind de 95% pentru șocul cardiogen, de 53,6% pentru EPA, de 46,6% pentru insuficiența cardiacă congestivă și numai de 28% pentru insuficiența ventriculară stîngă.

Insuficiența cardiacă poate apare ca o modalitate de debut a IMA, sau poate apare în cursul evoluției acestuia, iar în unele cazuri este anterioară IM. Cînd IMA survine la un bolnav cu insuficiență cardiacă preexistentă accidentului coronarian acut, evoluția acestuia este grevată de o mortalitate mare (>50%).

De mare valoare practică este clasificarea infarctelor de miocard după Killip și Kimball în cele 4 clase, determinate de prezența și gradul manifestărilor de insuficiență cardiacă:

Clasa I — IMA fără nici o manifestare de insuficiență cardiacă;

Clasa II — IMA cu un oarecare grad de dispnee și la care se constată prezența ralurilor de stază în 1/2 inferioară a cîmpurilor pulmonare. Galopul protodiastolic este totdeauna prezent.

Clasa III — IMA cu manifestări patente de insuficiență cardiacă, cu raluri subcrepitante și mai ales crepitante interesînd mai mult decît 1/2 inferioară a cîmpurilor pulmonare. Adesea apare un edem pulmonar acut.

Clasa IV — IMA cu șoc cardiogen.

Clasificarea Killip și Kimball, pe lîngă că permite ușor încadrarea bolnavilor cu IMA utilizîndu-se numai observația clinică, se corelează bine și cu prognosticul. Astfel, bolnavii din clasa I reprezintă mai mult de 1/3 din IMA și evoluează cu o mortalitate redusă, sub 10%. Bolnavii din clasa a IV-a reprezintă cca 10—15% din IMA internate în unitățile coronariene și au o mortalitate situîndu-se între 50 și 100%.

Majoritatea bolnavilor cu IMA sînt în clasa a II-a și reprezintă 1/3—1/2 din bolnavii cu infarct internați; mortalitatea în această grupă este dublă, față de cea a bolnavilor necomplicați (30%). Bolnavii din clasa a III-a mai puțin numeroși (în medie 10%), au un prognostic sever, decesul survenind la 40—50% din cazuri.

În rezumat, IMA se complică în cca 30—40% din cazuri cu o insuficiență cardiacă ușoară sau moderată și în cca 10% din cazuri cu o insuficiență cardiacă severă.

Semnele radiologice de insuficiență cardiacă sînt prezente la 1/3 din bolnavii cu IMA și constau din: cardiomegalie de grad variat, edem interstițial și dilatație a venelor pulmonare, mai exprimată în lobii superiori, cîteodată semne de edem alveolar, cu imagine ștearsă a hilurilor și bazelor pulmonare, sau chiar cu opacități cu aspect vătos. Adesea semnele radiologice preced manifestările clinice de insuficiență cardiacă.

Scanned with OKEN Scanner

De mare valoare diagnostică și de urmărire a eficienței terapeutice sînt **datele hemodinamice:** frecvența cardiacă, (↑), indexul cardiac (↓), indexul sistolic (↓), diferența arterio-venoasă (se accentuează), presiunea de umplere din cele 2 cavități ventriculare (↑).

Dintre parametrii hemodinamici, care permit încadrarea într-o clasă funcțională a bolnavilor cu IMA, mai importanți sînt: presiunea capilară pulmonară (PCP), gradul de saturare al sîngelui arterial pulmonar, presiunea telediastolică VS (PTDVS) și debitul cardiac (DC). Cum PTDVS și DC nu pot fi evaluate cu ușurință, unii cercetători consideră că sînt suficienți presiunea capilară pulmonară, saturarea sîngelui venos (parametri fideli de insuficiență cardiacă), la care se poate adăuga și PaO_2. Primii 2 parametri se obțin cu ajutorul urmăririi hemodinamice cu sonda Swan—Ganz, iar al treilea parametru se realizează printr-o simplă puncție arterială.

Determinarea presiunii venoase centrale se realizează fără dificultate în cursul IMA, dar nu constituie un index fidel de insuficiență ventriculară stîngă. De asemenea, nu se pot stabili corelații între nivelul presiunii venoase centrale, prezența zgomotului de galop și a ralurilor subcrepitante și crepitante.

Creșterea PCP constituie un semn fidel de insuficiență cardiacă în IMA, deoarece există o corelație destul de bună între presiunea capilar pulmonară blocată și PTDVS.

Forrester și colab. pe baza datelor hemodinamice, în special a presiunii capilare pulmonare și a debitului cardiac, disting 4 clase hemodinamice de IMA, cu particularități clinice, evolutive, prognostice și terapeutice (Tabelul VI).

Subgrupul 1, la care DC și PCP sînt în limite normale, are o mortalitate de 2%. În subgrupul 4, la care există manifestări de șoc cardiogen, mortalitatea este maximă. Mortalitatea este în jurul cifrei obișnuite în IMA, la cei din grupul 2 în care există scăderea moderată a debitului cardiac, stază pulmonară și presiune capilară pulmonară dublă față de normal, dar fără semne de hipoperfuzie periferică.

Tabelul VI

Clasificarea propusă de Forrester și colab.

Subgrup	Index cardiac	Presiune capilară pulmonară	Stază pulmonară	Perfuzie periferică	Mortalitate %
1	2,7—4,3 L/min/M² normal	Normală 12±7 mmHg	absentă	normală	2
2	moderat scăzut 2,2—2,7 L/min/M²	23±5 mmHg	prezentă	normală	10—15
3	evident scăzut 1,9 L/min/M²	Normală	absentă	Hipoperfuzie	22,4
4	marcat scăzut <1,8 L/min/M² (șoc-colaps)	27±3 mmHg	prezentă	Hipoperfuzie marcată	55,6

Scanned with OKEN Scanner

Mortalitatea este ceva mai mare față de cifra obișnuită în IMA, la cei din subgrupa 3, la care debitul cardiac este evident scăzut și sînt prezente semne de hipoperfuzie periferică, chiar dacă presiunea capilară pulmonară nu este modificată și nu sînt semne de stază pulmonară.

Studiile clinice, hemodinamice și radiologice efectuate în IMA au arătat că în prezența ralurilor subcrepitante, crepitante și a galopului protodiastolic, presiunea capilară pulmonară este crescută în mai mult de 80% din cazuri. Totuși la 1/2 din pacienții cu IMA și fără raluri de stază, presiunea capilară pulmonară este crescută. Uneori însă presiunea capilară pulmonară poate fi normală, deși clinic se constată raluri de stază.

Există de asemenea unele corelații între datele clinice, radiologice și cele hemodinamice. Astfel, prezența semnelor radiologice de congestie și edem pulmonar se asociază în 71—90% din cazuri cu o presiune capilară pulmonară crescută. Pe de altă parte presiunea capilară pulmonară poate fi crescută în absența semnelor radiologice de insuficiență ventriculară stîngă, eventualitate ce s-a întîlnit în 10—51% din cazuri.

Cînd raportul cardiotoracic este crescut (>0,50) există în mod constant o presiune capilară pulmonară crescută, așa cum a semnalat Rotman și colab.

Datele hemodinamice permit să se afirme că în momentul cînd se constată semne clinice și radiologice de insuficiență ventriculară stîngă, PTDVS este net crescută, depășind presiunea capilară pulmonară.

Insuficiența ventriculară stîngă este așadar o manifestare relativ frecventă în cursul IMA, interesînd aproape 50% din cazuri. În cca 7—10% din cazuri IMA se poate complica cu o insuficiență cardiacă congestivă, încă din primele zile de evoluție.

În general există o legătură directă între întinderea, masivitatea infarctului și apariția și severitatea manifestărilor de insuficiență cardiacă. Pe de altă parte, există posibilitatea extinderii zonei de necroză și accentuarea fenomenelor de insuficiență cardiacă și dimpotrivă o stabilizare, o delimitare a zonei de infarct, cu recuperarea unor zone ischemice și cu formarea unei cicatrice adecvate, ceea ce conduce la restabilirea hemodinamică, pînă la dispariția manifestărilor de insuficiență cardiacă.

Este greu să se aprecieze **evoluția insuficienței cardiace** din cursul IMA, întrucît sînt incomplet cunoscute mecanismele care intervin în patogenia acestui tip de insuficiență cardiacă. Au desigur importanță masa contractilă necrozată, regiunea din VS infarctată (mai severe infarctele anterioare, care se însoțesc de un debit cardiac mai scăzut și de o presiune de umplere ventriculară mai crescută), tulburările de ritm asociate, tulburările de ordin metabolic și hidroelectrolitic, asocierea complicațiilor mecanice, gradul de stimulare catecolaminică, gradul de scădere a complianței ventriculare stîngi.

Unele insuficiențe ventriculare stîngi regresează rapid, încă în cursul primei săptămîni, odată cu reducerea tahicardiei, ștergerea zgomotului de galop, dispariția fenomenelor de congestie pulmonară și creșterea debitului cardiac. La alți bolnavi, în condițiile unei terapii corect conduse, nu se remarcă o ameliorare netă a manifestărilor de insuficiență cardiacă, care se menține și la externare. În fine, la un alt grup de bolnavi

Scanned with OKEN Scanner

cu IMA și insuficiență cardiacă, se remarcă o agravare a manifestărilor clinice, bolnavii dezvoltînd o insuficiență cardiacă cu aspect ireductibil, evoluînd spre deces.

Insuficiența cardiacă post-IMA poate fi consecința reducerii masei contractile, ca urmare a unui IM întins, sau a unor infarcte cu repetiție. Se prezintă ca o insuficiență cardiacă congestivă, de regulă mai mult sau mai rapid progresivă, adesea luînd aspectul unei insuficiențe cardiace ireductibile. Această eventualitate se remarcă la peste 1/3 din subiecții care au avut un IM în antecedente, mai ales dacă perioada de supraviețuire este mare.

În alte cazuri, insuficiența cardiacă congestivă post-IM este consecința unei insuficiențe mitrale prin disfuncție de pilier, ca urmare a unui IM cu afectarea pilierului anterior sau posterior, urmat de o cicatrice fibroasă a acestuia, cu retracția sa și regurgitare mitrală.

În alte circumstanțe, insuficiența cardiacă este secundară unor complicații mecanice, cum ar fi ruptura de cordaje sau de pilier, perforarea septală, complicații care pot depăși ca supraviețuire faza acută a IM și conduce la grave tulburări hemodinamice.

În fine, în alte situații insuficiența cardiacă postinfarct miocardic este consecința unui anevrism cronic de VS, care generează tulburări hemodinamice.

TULBURĂRILE DE RITM ȘI DE CONDUCERE

Incidența tulburărilor de ritm în cursul IMA s-a modificat mult, odată cu apariția Unităților de îngrijire a coronarienilor și cu posibilitățile de monitorizare a celor internați în aceste unități.

Urmărirea bolnavilor în aceste unități a permis să se constate apariția lor foarte precoce, diversitatea lor, gravitatea diferită, în special pentru aritmiile ventriculare și tulburările de conducere, necesitatea unui diagnostic precoce și a unui tratament prompt, eventual profilactic. Ca urmare a identificării rapide a aritmiilor din IMA și a tratamentului eficient, s-a reușit să se realizeze o reducere a mortalității în IMA, în cursul spitalizării, de la 25—30% la aproximativ 10% în unele unități coronariene.

Pentru ușurința clinică tulburările de ritm vor fi prezentate într-un mod didactic, începînd cu bradicardiile supraventriculare și blocurile atrio-ventriculare, tahiaritmiile supraventriculare și terminînd cu tulburările de ritm ventriculare.

BRADICARDIILE SUPRAVENTRICULARE

Bradicardia sinusală și pauzele sinusale — cel mai frecvent prin bloc sino-atrial dar și prin paralizie sinusală, sînt aritmii relativ frecvente în IMA (în 15—30%), mai ales în IM posterior și/sau subendocardic.

Aceste tulburări de ritm pot fi consecința ischemiei, a unui infarct interesînd nodul sinusal, a unor acțiuni vagale reflexe, sau chiar a unor

Scanned with OKEN Scanner

metaboliți de necroză miocardică. Ele apar în special în fazele inițiale, de instalare a IMA și sînt în majoritatea lor benigne.

Dacă bradicardia este marcată, poate determina instalarea unor scăpări sau chiar a unui ritm de scăpare hisian sau ventricular. Apariția pauzelor sinusale poate favoriza instalarea unui ritm de substituție hisian sau ventricular.

Observațiile făcute în unitățile coronariene au arătat că bradicardiile din primele 4 ore de la instalarea simptomatologiei IMA țin în special de hipertonia vagală și de intensitatea durerii. Ele se asociază frecvent cu hipotensiune și răspund la atropină. În schimb bradicardiile care apar la mai mult de 5—6 ore de la debutul IMA în general nu sînt consecința hipertoniei vagale și au răspuns variabil la atropină; mulți autori nu fac nici o terapie în astfel de situații.

Blocurile atrio-ventriculare

Incidența acestora în cursul IMA variază între 12 și 26% și sînt mai frecvente în cursul infarctelor posterioare. Unele din acestea sînt grave, însoțindu-se frecvent de sincope și de moarte subită.

Severitatea lor este ilustrată prin mortalitate: IMA necomplicate de blocuri A-V au o mortalitate în medie de 15%, pe cînd pentru cele complicate de bloc, mortalitatea variază între 27 și 57%, în funcție de tipul de bloc A-V.

Aproximativ 50% din tulburările de conducere apar în primele 24 ore și practic (toate) în primele 3 zile de evidențiere a IMA.

Mecanismele fiziopatologice, ale blocurilor A-V sînt diferite, după cum IMA este posterior sau anterior. În infarctele posterioare blocurile sînt consecința ischemiei și mult mai rar a necrozei la nivelul nodului atrioventricular, pe cînd în infarctele anterioare este vorba de extinderea necrozei la sept și de interesarea ramurei dr. și/sau stg. a fascicolului His, nodul A-V fiind de cele mai multe ori indemn.

Blocul de gradul I se întîlnește cu o frecvență de 4—14%. Tulburarea de conducere este deasupra fascicolului His. Practic nu necesită nici un tratament.

Blocul de gradul II se întîlnește cu o frecvență ce variază între 4 și 10%.

Blocul tip Möebitz I (Wenckeabach) este secundar ischemiei nodului A-V. Este uneori intermitent și rar poate progresa către un grad mai înaintat de bloc. Complexul QRS de regulă nu este modificată ca formă și durată.

Blocul tip Möebitz II se întîlnește cu o frecvență de 1%. Se remarcă frecvent la cei cu IMA anterior, tulburarea de conducere fiind sub fascicolul His. Complexele QRS sînt lărgite, iar acest tip de bloc progresează frecvent spre bloc complect A-V. Dat fiind această ultimă eventualitate, mulți recomandă inserția unui pacemacker temporar.

Blocul complect A-V sau blocul de gradul III este o tulburare de conducere gravă, deși poate fi regresiv în IMA posterior.

Mortalitatea este crescută mai ales la cei cu IMA anterior și bloc complect, situație care denotă că infarctul este intins și că probabil beneficiul *pacing*-ului va fi mic.

Scanned with OKEN Scanner

Blocul intraventricular se întîlnește cu o frecvență de 10—20% în cazurile de IMA, dar în aproape 1/2 din cazuri tulburarea de conducere preexistă infarctului. Pot fi interesate una sau mai multe din ramurile de diviziune ale fascicolului Hiss.

Blocul de ramură dr. se întîlnește la cca. 2% din IMA și frecvent, în cca. 43% din cazuri evoluează spre un bloc A-V. Se însoțește de o mortalitate mare, de aprox. 46%.

Hemiblocul anterior stîng se întîlnește la 3—5% din IMA și numai în puține cazuri (sub 5%), evoluează spre un bloc complect. Se însoțește de o mortalitate crescută față de mortalitatea globală din IMA.

Hemiblocul posterior stîng, se remarcă în puține cazuri de IMA (aprox. 1%) dar se însoțește de o mortalitate ridicată (aprox. 42%).

Blocurile bifasciculare, nu depășesc 5—6% din IMA, dar se însoțesc frecvent de o mortalitate crescută. Blocul de ramură dr., asociat cu hemiblocul anterior stg. progresează în aproape 1/2 din cazuri spre bloc complect A-V, însoțindu-se de o mortalitate de peste 45%.

Blocul de ramură dr. asociat cu hemiblocul stg. evoluează în peste 40% din cazuri spre bloc complect și evoluează o mortalitate ridicată, de peste 50% din cazuri.

Tahicardiile supraventriculare

Apar de regulă în primele 3 zile de la instalarea IMA. De cele mai multe ori sînt tranzitorii, dar recurența aritmiei poate fi frecventă. Tahiaritmiile supraventriculare pot fi consecința ischemiei sau a necrozei nodului sinusal, a infarcizării atriale, sau unei distensii a AS, (de ex. în IVS), sau a AD, ca în TE pulmonară sau insuficiență cardiacă dreaptă.

Tahicardia sinusală este relativ frecventă, constatîndu-se în aprox. 1/3 din cazurile de IMA, în primele zile de la debutul acestuia. Pentru fiecare caz în parte trebuie stabilită cauzele acestei tahicardii: IMA complicat cu insuficiență cardiacă, pneumonie sau altă complicație infecțioasă, TE pulmonară, hiperactivitate simpatică, anxietate sau persistența durerii.

Extrasistolele atriale sînt întîlnite la aproape 50% din cazurile de IMA. De obicei nu necesită un tratament deosebit, dar prezența lor trebuie corect interpretată, el putînd fi uneori premărgătoare tahiaritmiilor supraventriculare, în special fibrilației și flutterului atrial, sau chiar insuficienței cardiace. Extrasistolele atriale sînt urmarea ischemiei nodului sinusal sau a atriilor.

Fibrilația atrială se întîlnește în 10—15% din cazurile de IMA, apărînd în special în primele 24—48 ore. Adesea fibrilația atrială este consecința unui infarct intins care se însoțește de modificări hemodinamice cu stază și dilatare atrială; aritmia poate îmbrăca un aspect repetitiv. Întrucît sistola atrială contribuie în cazul IMA, în mod important la menținerea debitului cardiac, este explicabilă indicația de restabilire a ritmului sinusal și a echilibrului hemodinamic, existînd riscul agravării IM și creșterii întinderii sale. În general, IM complicate de FA au un prognostic mai rezervat, deoarece FA este expresia unui IM intins, în deosebi în cazurile de IMA anterior.

Scanned with OKEN Scanner

Flutterul atrial ca și fibrilația atrială, este o tulburare de ritm ce apare în primele 24—48 ore de la instalarea unui IMA, întîlnindu-se la aprox. 5% din cazuri. Dacă flutterul atrial se însoțește de o alură ventriculară ridicată, poate constitui o urgență, întrucît dereglează în mod sever starea hemodinamică a pacientului.

Tahicardia atrială. Tahicardia paroxistică supraventriculară se remarcă în medie la 5% din cazurile de IMA (între 1 și 7,5%). Aritmia poate avea efecte negative hemodinamice, adesea declanșînd sau accentuînd o insuficiență cardiacă, sau crescînd a consumul miocardic de O_2.

Ritmurile joncționale accelerate sînt greu tolerate, iar deteriorarea hemodinamică se face rapid simțită, dat fiind suprimarea sistolei atriale, atît de importantă în astfel de cazuri. Aritmia poate fi însă bine tolerate, în cazul unui ritm de scăpare cu bradicardie sinusală.

Tahicardia paroxistă joncțională apare rar în cursul IMA, nedepășind 1—2% din cazuri. Ea realizează un ritm rapid, cu o frecvență între 120 și 200—220/min, care începe și se termină brusc. Se întîlnește mai ales în IMA complicate de insuficiență VS și mai rar în cazurile de supradosaj digitalici.

IMA complicate de tahicardie joncțională paroxistică au un prognostic rezervat.

Tulburările de ritm ventriculare

Tulburările de ritm ventriculare, din cursul IMA se caracterizează prin faptul că survin precoce și au o incidență destul de mare; majoritatea sînt severe, unele din ele amenințînd viața, iar altele au o semnificație prognostică deosebită. O mai bună cunoaștere a mecanismelor electrofiziologice ce le generează, și apariția unor antiaritmice eficiente, au contribuit la tratamentul lor eficace și la reducerea mortalității precoce din IMA.

Extrasistolele ventriculare se întîlnesc practic aproape la toți bolnavii cu IMA. Au fost considerate ca „aritmii de alarmă", deoarece pot induce fie o tahicardie ventriculară (TV), fie o fibrilație ventriculară (FV).

O astfel de semnificație par a avea ES ventriculare care îndeplinesc următoarele condiții: sînt numeroase ($\geqslant$5/mmn), au originea plurifocală, sînt cuplate sau survin în salve, apar precoce, în faza vulnerabilă, adică pe ramura ascendentă și vîrful undei T (fenomenul „R pe T").

Lown, ca și alți cercetători au încercat o gradare a severității ES ventriculare, considerînd că cele de gradul 3,4 și 5 se încadrează în ceea ce s-a descris ca „extrasistole ce amenință viața". Clasificarea se bazează pe înregistrări ECG prin metoda Holter, pe timp variabil de înregistrare, de la cîteva ore la $\geqslant$24—48 ore.

Grad 0 Nici o ES ventriculară pe durata de 3 ore de monitorizare.
Grad 1A ES ventriculare mai puțin de 30/oră și mai puțin decît 1/min.
Grad 1B ES ventriculare mai puțin de 30/oră și mai mult decît 1/min.
Grad 2 ES ventriculare frecvente 30/oră.
Grad 3 Prezența de ES ventriculare multiforme.

Scanned with OKEN Scanner

Grad 4A ES ventriculare repetitive și cuplate.
Grad 4B ES ventriculare repetitive, în salve.
Grad 5 ES ventriculare frecvente și cu fenomen R/T.

Dacă în general ES ventriculare care survin în cursul IMA necesită tratament, cele de grad 3, 4 și 5 Lown, nu numai că trebuie tratate, dar trebuie atent urmărite, întrucît aproape 50% din cazurile TV sau FV sînt precedate de acest tip de ES ventriculare. Prezența acestui tip de aritmii pare legată de severitatea ischemiei miocardice — prin afectarea tricoronariană — diminuarea performanței VS și anomalii de motilitate a pereților ventriculari.

Ritmul idioventricular accelerat este prezent la 10%—20% din IMA, în egală măsură anterioare sau posterioare. El apare de regulă în primele 2—3 zile de la debutul IMA. Sînt de semnalat 2 modalități de instalare: fie urmînd unei ES ventriculare declanșatoare, fie avînd caracterul de ritm de scăpare ventricular, în cursul unui ritm lent, mecanismele electrofiziologice, fiind, fie un automatism crescut în rețeaua Purkinje, fie reintrarea, fie un focar parasistolic. O situație aparte este constituită de ritmul idioventricular rapid din cursul unor IMA posterioare, cu apariție precoce (12—24 ore) și caracter fugace.

Ritmul idioventricular rapid în cursul IMA nu influențează în general prognosticul IMA.

Tahicardiile ventriculare. Incidența lor în cursul IMA este variabilă între 10 și 40%, în raport cu criteriile reținute pentru definirea acestei aritmii. Dacă se iau în considerare numai tahicardiile ventriculare stabile (susținute), incidența este în jur de 10%; dacă se includ și scurtele lambouri de 3—5 ES ventriculare, atunci incidența poate atinge 40%. Unele din aceste TV apar în primele ore ale IMA, altele după cîteva zile de evoluție, spre finele primei săptămîni, iar altele într-o fază mai tardivă, la 2—3 săptămîni de la instalarea IMA.

Toleranța TV este variabilă: uneori este bine tolerată, atunci cînd sînt prezente numai scurte lambouri sau TV are o frecvență în jur de 100/min., cu scădere moderată a TA; alteori însă este rău tolerată, în caz de frecvență cardiacă mult crescută și scădere tensională importantă. Ultimul tip de TV impune un tratament de urgență.

Fibrilația ventriculară, care complică IMA, poate fi primară, în primele ore sau zile ale IM, fără să existe manifestări asociate de insuficiență cardiacă sau șoc, sau secundară cînd survine în IMA complicate de insuficiență cardiacă, șoc cardiogen sau hipotensiune marcată.

Fibrilația din cursul IMA are o incidență de 4—18% și 80% din fibrilații sînt primare.

Această aritmie este frecventă în IMA anterior cît și în cel posterior. Survine rar în cazul IM subendocardic. Rareori FV poate apare în timpul convalescenței intraspitalicești sau imediat după externare, găsindu-se astfel la originea morții subite post-infarct.

Mulți autori consideră că FV primară nu ar avea o semnificație prognostică deosebită — în condițiile resuscitării cardiorespiratorii prompte prognosticul imediat fiind al unui IM obișnuit. Incidența acestui tip de FV este de 2—8%. Această aritmie ar fi consecința unei instabilități electrice accidentale, care odată trecută, IM și-ar urma evoluția obișnuită.

Scanned with OKEN Scanner

FV secundară însă, este de prognostic sever, de obicei recidivează și sfîrșește prin asistolie ireversibilă. Este întîlnită în special la IMA complicate de șoc cardiogen sau de insuficiență cardiacă severă.

Din experiența noastră menționăm cîteva aspecte privind aritmiile în IMA care ni se par demne să rețină atenția:

1 — Apariția tulburărilor de ritm atrial, cu mici excepții, nu influențează prognosticul vital al IMA, în timp ce tulburările de ritm ventriculare duc aproape la o quadruplare a mortalității.

2 — Aritmiile ventriculare însoțesc în 2/3 din cazuri alte complicații ale IMA, cum ar fi insuficiența cardiacă, șocul sau TE.

3 — Dintre aritmiile ventriculare, ES monomorfe și rare nu agravează prognosticul IMA, pe cînd ES polimorfe, cuplate, repetitive, ca și TV, reprezintă un element grav de prognostic, cazurile primare avînd o mortalitate de 25%, pe cînd cele secundare peste 60%. Fibrilația ventriculară are o mortalitate de 50% cînd este primară și de 100% cînd este secundară.

4 — Aritmiile majore — TV și FV — sînt precedate în cca 50% din cazuri de ES ventriculare.

5 — Incidența ES monomorfe a fost de 63,3%, a celor polimorfe de 19,7%, a TV de 9,5%, iar a FV de 2%. Din ES monomorfe — 16,6% și din cele polimorfe — 17,2% au trecut fie în TV, fie în FV. Din totalul de TV, 64,3% au fost precedate de un tip de ES ventricular și 14,3% au trecut în FV.

6 — Din totalul de FV 45,2% au avut în antecedente alte aritmii.

Fibrilația ventriculară, cauză de deces, nu este numai apanajul primelor ore și a primelor 2—3 zile de la debutul IMA; noi am întîlnit-o survenind și mai tîrziu față de debutul IMA, la 9, 16 și chiar 21 zile.

ȘOCUL CARDIOGEN

Șocul cardiogen reprezintă o complicație gravă, întîlnită la 10—20% din cazurile de IMA, mortalitatea în aceste situații depășind 80—90% cu toate posibilitățile terapeutice moderne. În IMA, șocul cardiogen, apare atunci cînd necroza miocardică depășește 40% din masa ventriculară stîngă și consecutiv acesteia se instalează tulburări hemodinamice severe.

Clasicul cerc vicios din starea de șoc este prezent și în șocul cardiogen din cursul IMA.

Starea de șoc din cursul IMA este întreținută și de răspunsul vasomotor periferic neadecvat, prin intervenția mecanismelor hormonale și neurogene. Creșterea catecolaminelor circulante, determinată în mod reflex de debitul cardiac scăzut, produce un răspuns cardiac cronotrop și inotrop pozitiv, asociat cu o creștere a consumului de O_2, și posibilă accentuare a necrozei miocardice; în același timp creșterea tonusului vasomotor conduce la modificări de tip ischemic, cu creșterea permeabilității capilare și deperdiție plasmatică. Astfel, se realizează pe de o parte o creștere a contractilității miocardice prin catecolamine, dar cu prețul unei nevoi crescute de oxigen, iar pe de altă parte un răspuns vaso-motor periferic neadecvat, cu hipoxemie și acidoză, care accentuează starea de șoc (pentru completare vezi cap. „Șocul cardiogen" din Tratat).

Scanned with OKEN Scanner

RUPTURA PERETELUI VENTRICULAR, A SEPTULUI INTERVENTRICULAR ŞI A PILIERILOR

Ruptura inimii reprezintă o complicaţie gravă de regulă fatală, care survine în cursul evoluţiei IM.

După datele clinicii noastre pe baza studiilor între 1962—1984 incidenţa rupturii cordului, în cursul IMA, variază între 2,2% şi 5%, iar după datele anatomo-patologice între 14 şi 22%, cifrele cele mai frecvent indicate de statistici fiind 14—15% (Fig. 9, 10)

Majoritatea autorilor consemnează că această complicaţie survine în primele zile de la instalarea IMA. În cca 5% din cazuri poate constitui o complicaţie tardivă, adică după primele 4 săptămîni de evoluţie. După datele personale majoritatea rupturilor (70%) au survenit în primele 48 ore de la instalarea IMA.

Manifestările clinice ale rupturii de cord sînt variabile, putîndu-se exprima prin: deces subit (8—10%), fibrilaţie ventriculară (8—10%), şoc cardiogen (70—80%) şi tamponadă cardiacă (60—70% din cazuri).

Unele manifestări clinice pot sugera eventualitatea unei rupturi cardiace: durere precordială violentă, prelungită, repetitivă (în peste 80% din cazuri); apariţia unor stări sincopale sau a unor tulburări de ritm (ameninţătoare cu decesul) şi/sau de conducere (bloc A—V gr. II sau III); persistenţa frecăturii pericardice, adesea întinsă.

În apariţia acestei complicaţii s-au încriminat: vîrsta înaintată (majoritatea peste 70 de ani), infarctele întinse, în special cele transmurale şi cu localizare mai ales anterioară, HTA, efortul fizic, iar după autori, tratamentul cu heparină în doze mari, terapia prelungită cu corticoizi sau administrarea de glucozizi tonicardiaci.

Majoritatea bolnavilor cu ruptura cordului au avut în studiile noastre antecendente coronariene (peste 80% din cazuri) şi istoric de HTA.

Diagnosticul clinic de ruptură de cord nu este totdeauna uşor, şi, nu rareori sub eticheta diagnosticului de EPA, şoc cardiogen, fibrilaţie ventriculară sau moarte subită ce complică infarctul se ascunde de fapt această complicaţie.

În Clinica Medicală Colţea, diagnosticul cert de ruptură de cord s-a pus în 17,65% din cazuri; în 32,35% din cazuri acest diagnostic a fost de mare probabilitate iar în jumătate din cazuri diagnosticul clinic a fost ignorat.

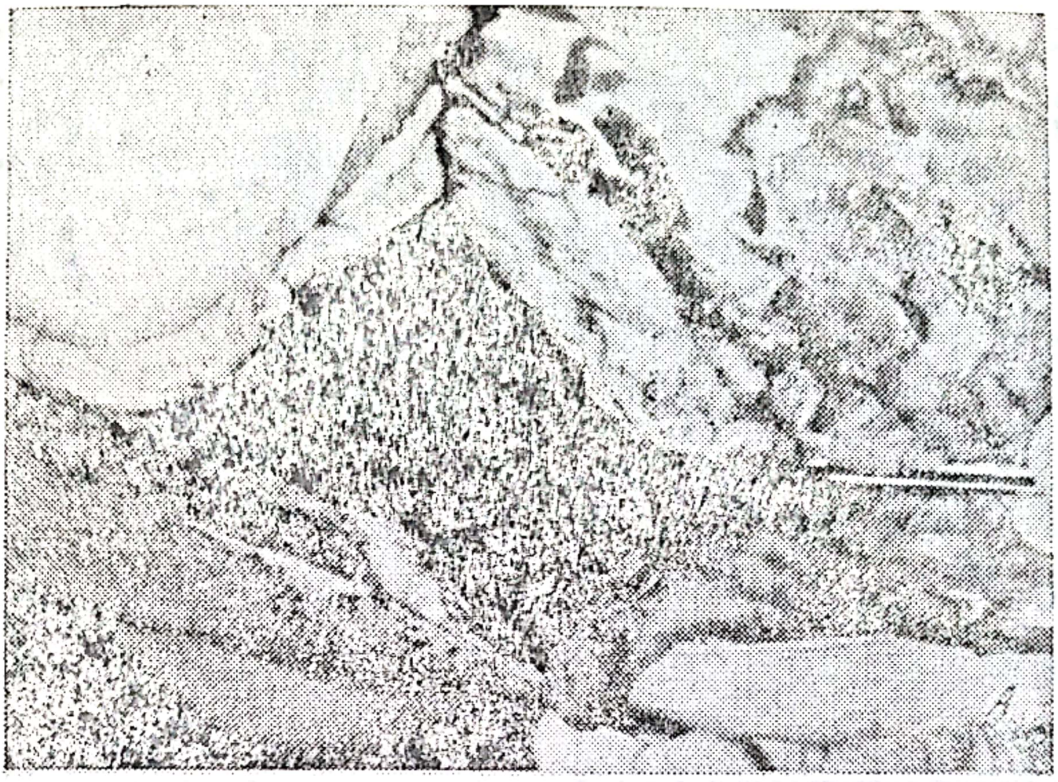
Ruptura cordului se face în plină zonă de infarct şi, a fost predominant externă în 88,24% din cazuri. Localizarea anterioară se remarcă în peste 65% din cazuri; în cca 10—12% din cazuri este asociată şi ruptura septului interventricular.

Ruptura de pilieri, anterior sau posterior, se remarcă în 15—17% din cazurile de ruptură de cord.

Pe piesele umărite de noi în Prosectura Spitalului Colţea, nu am consemnat nici o ruptură de cord în afara infarctului de miocard.

Ruptura septului interventricular în cursul IMA are o incidenţă în jur de 1—2%. Ruptura sau perforaţia septului interventricular apare în primele 7—10 zile de la instalarea IMA. Sediul rupturii septale fiind în funcţie de localizarea IM, cea mai frecventă localizare este cea apicală,

Scanned with OKEN Scanner



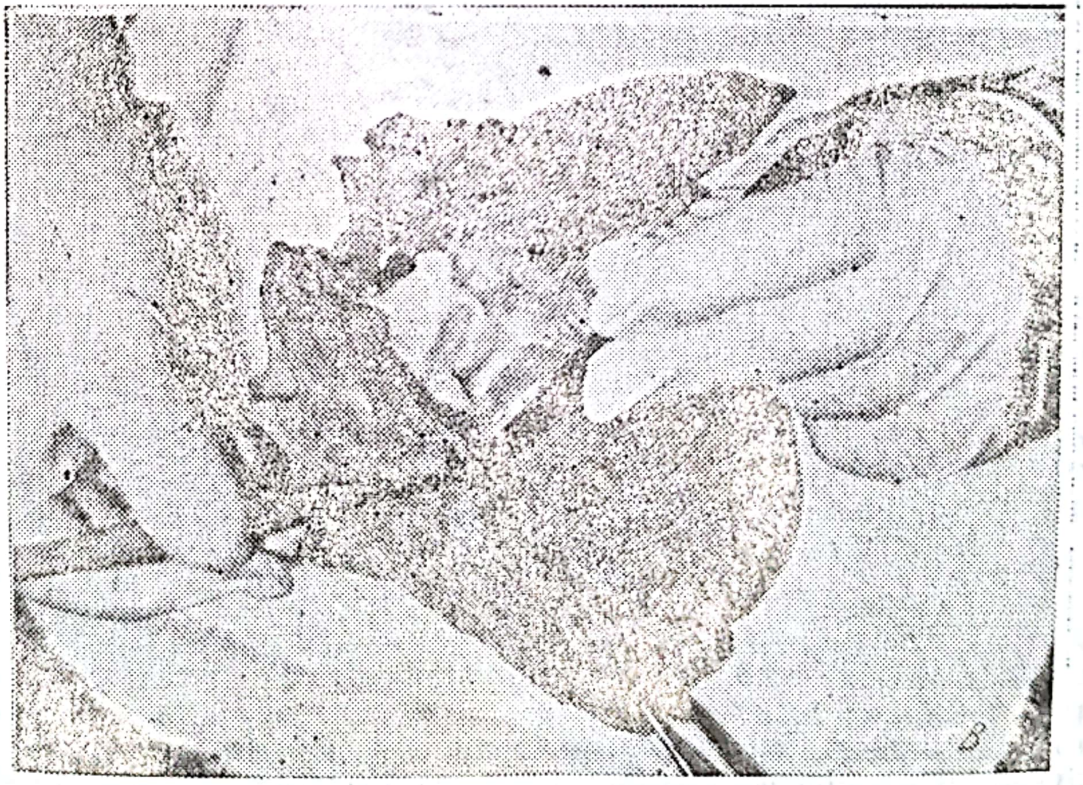


Fig. 9. — Infarct de miocard anteroapical complicat de ruptura cordului, hemopericard și tamponadă cardiacă.
9A — sacul pericardic deschis — hemopericard masiv;
9B — tromboză intraventriculară anterioară (între vîrfurile penselor).

Scanned with OKEN Scanner

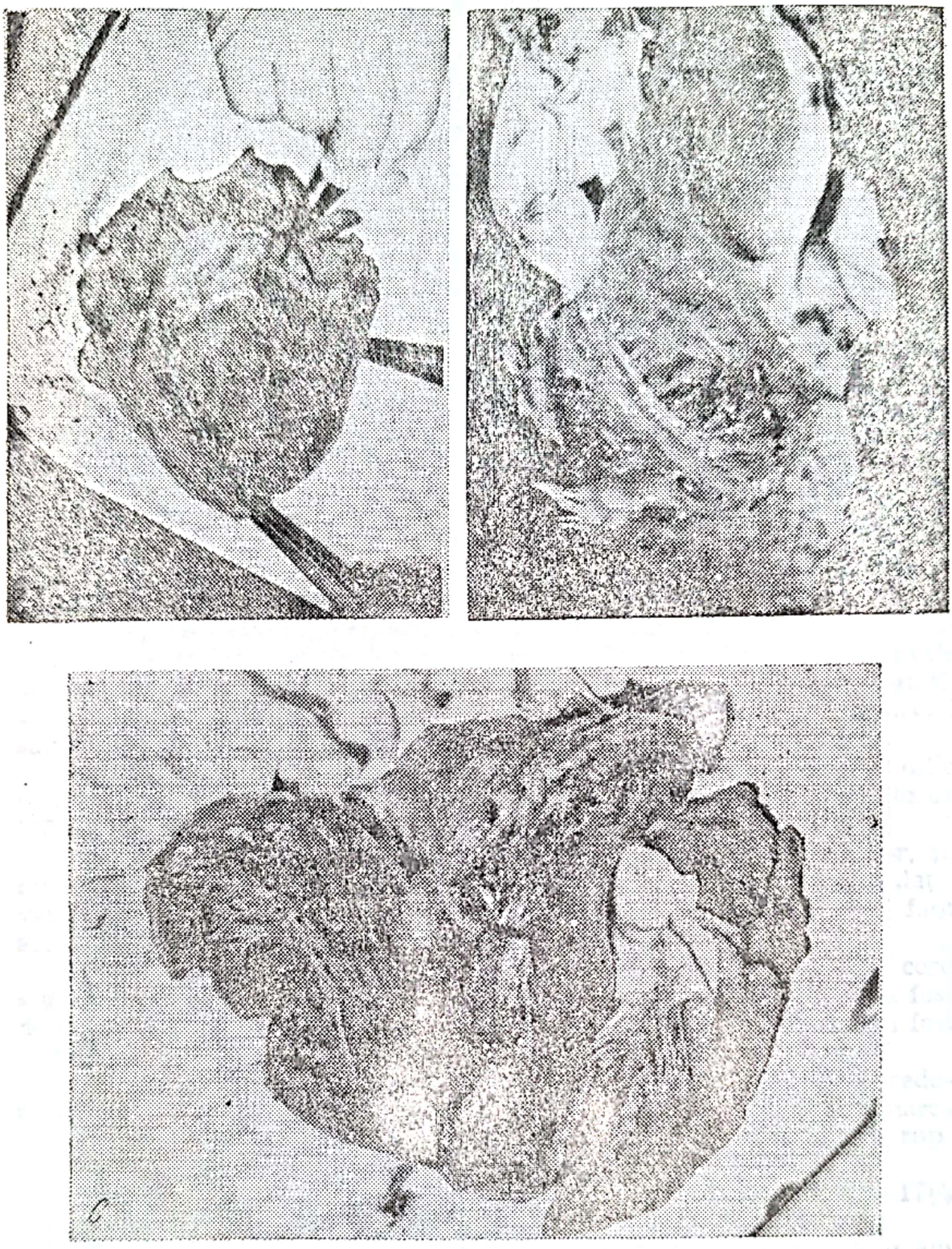


Fig. 10. — Infarct de miocard anteroapical complicat de ruptura cordului, hemopericard și tamponadă cardiacă.

10 A — ventriculul stîng deschis — ruptură supraapicală a cordului (vîrful pensei inferioare);

10 B — zona de ruptură văzută din interiorul VS;

10 C — traiectul de ruptură juxtaseptal, supraapical.

Scanned with OKEN Scanner

urmată de cea septală posterioară și apoi de ruptura mediană. În rupturile posterioare, frecvent este implicat și pilierul posterior și valva mitrală. Întinderea perforației septale este variabilă, de la cîțiva mm la cîțiva cm.

Răsunetul șuntului stg-dr. brusc instalat și al încărcării biventriculare este în funcție de mărimea rupturii, ceea ce explică de ce în unele cazuri supraviețuirea poate atinge cîteva luni.

Tabloul clinic este de obicei al unei insuficiențe cardiace drepte severe fără semne de încărcare pulmonară, apărută brusc, după instalarea unui suflu sistolic intens de gradul III—V, cu sediu maxim parasternal stîng și iradiere tipică „în spițe de roată". Este important să se facă diagnosticul corect al acestei complicații, deoarece în prezent ea poate beneficia de terapie chirurgicală. Eficacitatea intervenției variază între 13 și 64%, în funcție de forma clinică, utilizarea balonului intraaortic ca suport preoperator și tehnica chirurgicală utilizată (Hill și colab).

Rupturile de pilier sînt mai rare, după datele din literatura și experiența noastră incidența este de cca 1%.

În prezent, precizarea diagnosticului apare ca necesară, întrucît intervenția chirurgicală de urgență, cu rezecția pilierului rupt și protezarea valvulară poate rezolva eficient această complicație. În trecut, fără intervenții chirurgicale, mortalitatea era de minimum 50% în primele 24 ore, iar supraviețuirea la 1 lună de numai 10—15%.

Diagnosticul se bazează pe apariția simptomelor și semnelor de insuficiență mitrală, acută, însoțită de manifestări de insuficiență cardiacă congestivă sau EPA. Investigațiile hemodinamică, ECG, radiologică și mai ales ecografică permit precizarea diagnosticului.

COMPLICAȚIILE TROMBOEMBOLICE

Incidența acestora variează în diferite statistici și mai ales după modalitatea de diagnostic — pe date clinice și/sau anatomopatologice. Incidența acestora în trecut era de 20—30% dar ulterior a scăzut sub 10%. După datele noastre, pe baza studiilor clinice incidența a variat între 4 și 9%, dar cînd s-a avut în vedere atît datele clinice cît și cele anatomo-patologice incidența a crescut la 11,43%.

Complicațiile tromboembolice sistemice apar în infarctele miocardice întinse, transmurale, cu localizare mai ales antero-apico-septală. Frecvent sînt prezente tromboze parietale intracardiace interesînd adesea ambele cavități ventriculare, trombusul fiind apical sau apicolateral, dar frecvent și în urechiușa dr. și stg.

Trombozele intracavitare se exprimă clinic prin tromboembolii, în cazul cavităților stg. tromboemboliile fiind sistemice: cerebrale, mezenterice, renale sau ale membrelor inferoare, iar în cazul cavităților dr. prin TE pulmonare, din care unele severe cu manifestări de insuficiență cardiacă dr. sau de șoc cardiogen. Diagnosticul de tromboză intracavitară dr. se stabilește prin evidențierea clinică sau prin metode paraclinice a unei tromboze ileo-femurale și investigarea ecografică a cavităților drepte.

Scanned with OKEN Scanner

Gravitatea accidentelor tromboembolice, atît sistemice cît și pulmonare, justifică tratamentul cu anticoagulante, în special în cazul infarctelor întinse, transmurale.

MOARTEA SUBITĂ

Moartea subită poate surveni instantaneu sau în primele 4—6 ore de la apariția simptomatologiei, iar după alții chiar în primele 24 ore.

Majoritatea deceselor subite recunosc o cauză cardiovasculară, mai frecventă fiind boala ischemică coronariană. La examenul necropsic se întîlnesc cicatrice de infarcte vechi, ateroscleroză coronariană stenozantă și obliterantă interesînd cele 3 vase coronariene și mai rar, sub 10%, IMA.

Cele mai multe cazuri de deces în afara spitalului se produc prin FV; acest fapt a fost confirmat în unitățile mobile coronariene, ca și de eficiența măsurilor de resuscitare, cînd acestea se aplică în timp util.

Incidența decesului subit la bolnavii cu IMA spitalizați, este sub 10% (între 8% și 15% după datele noastre).

Decesul subit de obicei survine în primele zile ale evoluției IMA, cînd și incidența FV este foarte ridicată; el poate surveni și mai tardiv, după transferul bolnavului în salonul comun de cardiaci (la 3—20% din cazurile de deces). În observațiile noastre, decesul intraspitalicesc mai tardiv a survenit între 9—21 zile de la debutul IMA.

Moartea subită în spital a bolnavilor cu IMA se produce cel mai adesea prin FA și, mai rar prin disociere electromecanică a cordului și asistolă cardiacă. Uneori decesul este precedat de un sindrom de bradiaritmie marcată cu hipotensiune arterială severă.

COMPLICAȚIILE TARDIVE

Așa cum s-a menționat, insuficiența cardiacă congestivă este cea mai importantă complicație, atît precoce cît și tardivă a IMA; la fel complicații precoce și tardive sînt unele tulburări de ritm și de conducere grave, în special TV recidivantă și FV, ca și moartea subită. Tot în categoria complicațiilor tardive pot fi încadrate anevrismul ventricular stîng, sindromul Dressler, sindromul umăr-mînă.

Anevrismul ventricular stîng

Incidența anevrismului VS post-infarct de miocard este extrem de variată în diferite studii. Dacă se are în vedere datele clinice, incidența este sub 10%, dar foarte probabil că este ceva mai mare, deoarece anevrismele de talie mică, adesea fără consecințe hemodinamice importante, scapă atît examenului clinic cît și celui radiologic. Incidența crește dacă se corelează datele clinice cu cele radiologice, angiografice, scintigrafice și ecografice. Incidența se dublează dacă se iau în considerare datele anatomopatologice, atingînd 22—38%.

Constituirea anevrismului s-ar face precoce — după datele clasice, în primele 2 săptămîmi ale evoluției IMA, s-ar perfecta în perioada de convalescență și ar progresa în timp. Apariția anevrismului VS se con-

Scanned with OKEN Scanner

stată mai ales la persoanele cu IMA întinse, transmurale, adesea cu HTA importantă și care se mobilizează precoce.

Din punct de vedere anatomic și funcțional trebuie făcută distincția dintre anevrismul adevărat și falsul anevrism al VS.

Anevrismul adevărat al peretelui VS se caracterizează prin existența pungii anevrismale, formațiune care bombează la exteriorul cordului, are un perete subțire fibros și de cele mai multe ori aderă la sacul pericardic. În unele cazuri în peretele anevrismului se depun săruri de calciu. În interiorul pungii anavrismele se pot găsi cheaguri, unele organizate, aderente, altele care se pot detașa. Elementul caracteristic al anevrismului VS îl furnizează examenul histologic, care permite recunoașterea țesutului fibros, în interiorul căruia se văd fibre miocardice normale sau în grad variat alterat.

După datele actuale, adesea, anevrismul peretelui VS debutează printr-un anevrism funcțional. Se înțelege prin anevrism funcțional o zonă de akinezie sau de diskinezie sistolică, cu diformitate diastolică distinctă, dar cu mișcare păstrată a peretelui adiacent. Un element important al acestui tip de anevrism în constituie faptul că el are un prognostic sever, indiferent de performanța globală a VS. Anevrismul precoce se remarcă în cca 1/3 din cazurile de IMA și interesează aproape în exclusivitate regiunea vîrfului VS, ca și porțiunea apicală a peretelui anterior.

Mortalitatea pe termen mediu a bolnavilor cu IM care dezvoltă un anevrism al VS poate atinge 27%, dar la un an mortalitatea poate ajunge la 80%. Decesul survine mai ales subit, prin tulburări grave de ritm sau prin ruptura cordului și mai puțin prin insuficiență de pompă.

Deoarece la 3 luni de la IM nu se constată nici o redresare, sau vreo revenire la normal a anevrismului funcțional, trebuie să acceptăm ideea că cea mai mare parte din aceste anevrisme sînt la baza formării anevrismelor cronice ale VS.

Falsele anevrisme ale VS, constituie o complicație rară a IMA, dar pot survni și în afara acestora, în special în urma traumatismelor toracice.

Falsul anevrism apare, asemenea anevrismului adevărat, ca o pungă ce bombează în afara conturului normal al VS. Punga este delimitată la exterior de pericardul îngroșat, peretele interior fiind format de pericardul visceral care dublează cordul în afară. Punga comunică cu cavitatea ventriculară printr-un „colet" îngust, acesta constituind elementul important de deosebire de adevăratul anevrism. Adesea în interiorul acestei pungi se găsesc trombi organizați. Falsul anevrism se dezvoltă mai ales pe fața inferioară a VS, secundar unui IMA postero-bazal sau postero-lateral. De regulă un fals anevrism al VS se dezvoltă pe un pericard în prealabil cloasonat, în care se produce ruptura cordului sau ruptura unui anevrism adevărat secundar IMA.

Din punct de vedere fiziopatologic apariția unui fals anevrism determină sau agravează o insuficiență cardiacă, ca o consecință hemodinamică a regurgitației sistolice în punga pseudoanevrismală. Uneori se pot remarca simptome și semne ce caracterizează o tamponadă cardiacă lent progresivă.

Scanned with OKEN Scanner

Anevrismele VS post — IMA determină o simptomatologie clinică, radiologică, ECG, ecografică, angiografică destul de caracteristică pentru a permite un diagnostic clinic. (Fig. 11, 12).

Simptomatologia clinică este pe de o parte consecința modificărilor hemodinamice care poate conduce la insuficiență cardiacă progresivă, iar pe de alta a modificărilor circulatorii intracardice, care favorizează staza și formarea de trombi murali, cu posibila apariție a tromboembolilor sistemice.

Relativ frecvent anevrismele favorizează menținerea unei instabilități electrice și a unor circuite de reintrare avînd drept urmare apariția unor tulburări de ritm, în special a FV.

Precizarea diagnosticului și în special a mărimii acestor anevrisme, ca și a modificărilor hemodinamice, permite, dat fiind progresul chirurgiei cardiovasculare abordarea chirurgicală a acestora, adesea cu rezultate spectaculare: creșterea debitului cardiac, suprimarea tulburărilor de ritm, ca și manifestărilor tromboembolitice.

Sindromul post-infarct de miocard sau sindromul Dressler a fost semnalat prima dată în 1955.

El apare secundar unui IMA, la 2—4—6 săptămîni de la debutul acestuia și cu o frecvență de 2—4%.

Diagnosticul este sugerat de contextul clinic: IMA în evoluție, reapariția unei dureri cu caracter pleuropericardic, cu sediul retrosternal sau precordial și iradieri similare cu a durerii coronariene.

Auscultația evidențiază frecătură pericardică, frecături pleurale, cel mai adesea de partea stîngă, uneori raluri-frecături sau subcrepitante și semne de revărsat mic pleural stîng.

Radiologic se poate constata lărgirea umbrei cardiace, ce poate sugera un revărsat pericardic, o opacifiere a sinusului costo-diafragmatic stîng, nu rareori imagini de condensare în 1/2 inferioară a cîmpului pulmonar stîng. Diagnosticul de certitudine de revărsat pericardic se face ecografic.

Explorările paraclinice, evidențiază frecvent eozinofilie, VSH și fibrinogen crescute; ECG se remarcă modificări de repolarizare, mai rar difuze, cel mai frecvent localizate, însă fără aspecte tipic de pericardită.

Problemele de diagnostic diferențial pe care le ridică sînt numeroase: extinderea IM (care survine precoce, în cursul săptămîni a 2-a de la debut), IM recurențial (care apare după săptămîna a 3-a, a 4-a) TE pulmonară, sau pericardită acută benignă ce complică un IMA în perioada de convalescență. Diagnosticul este mai dificil cînd sindromul Dressler survine la un bolnav cu IM sub tratament cronic cu anticoagulante; în această situație este necesară suprimarea temporară a tratamentului cu anticoagulante.

Asemănarea sindromului Dressler pînă la identitate cu sindromul post-pericardiotomie, a făcut pe unii autorii să susțin că ar fi o pericardită idiopatică, sau un proces autoimun, sau o pericardită produsă prin mecanism mixt (autoanticorpi + infecție virală).

Sindromul post-infarct răspunde bine la terapia cu aspirină, cu antiinflamatoare nesteroidiene, iar în cazurile rezistente, la glucocorticoizi în doze mici (prednison 30—40 mg/zi). La unii bolnavi se dezvoltă o dependență de corticoizi și recăderile sînt frecvente. Prognosticul este bun.

Scanned with OKEN Scanner

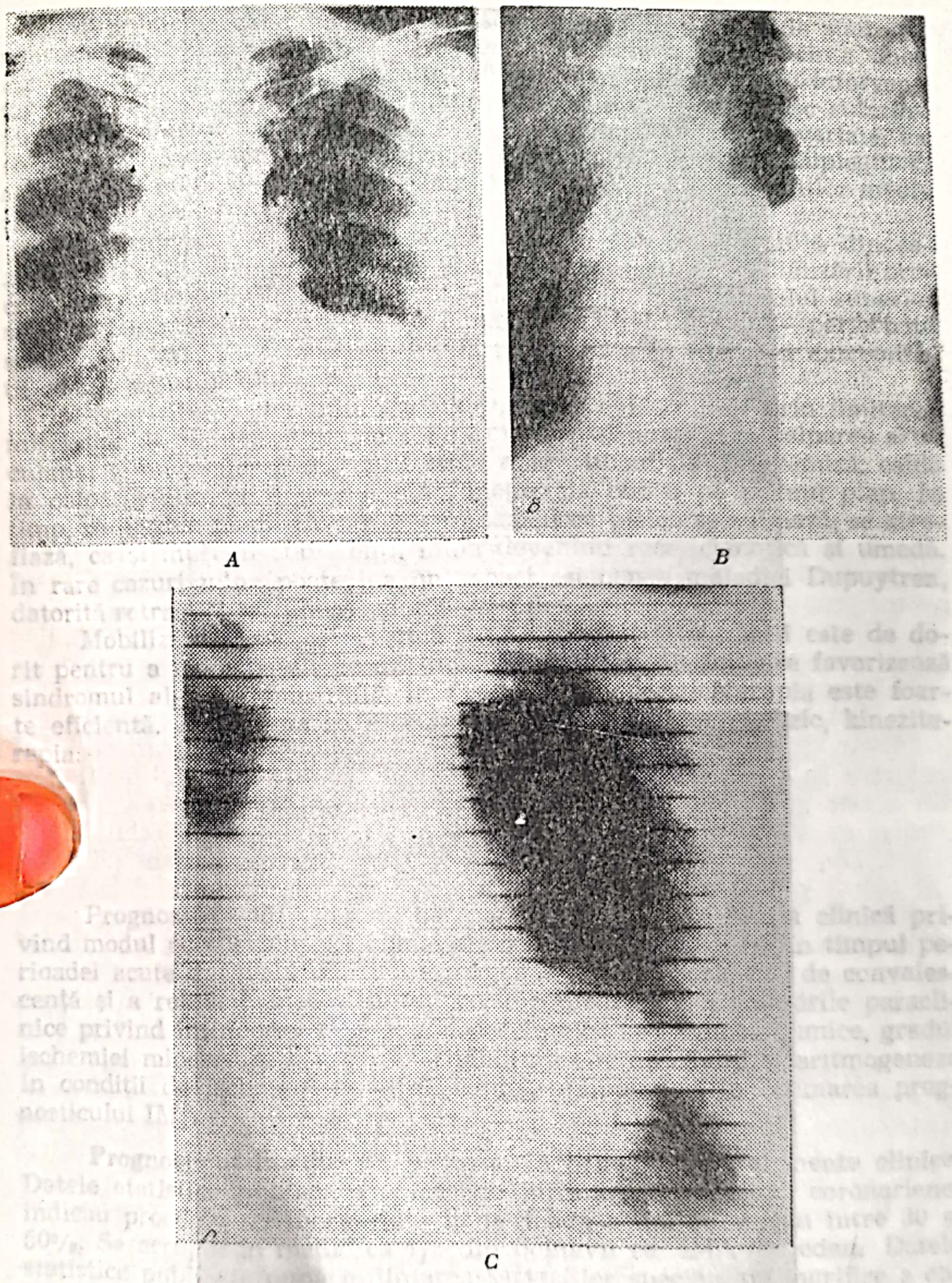


Fig. 11. — Anevrism ventricular — Examen radiologic
11 A — anevrism al peretelui anterior al VS, poziție postero-anterioară;
11 B — poziție OAS;
11 C — radiokimografie.

A

B

Fig. 12. — Anevrism al peretelui anterior al VS — Examen radiologic;
12 A — poziţie postero-anterioară;
12 B — poziţia profil.

Scanned with OKEN Scanner

Sindromul umăr-mînă este cunoscut și sub denumirea de sindrom neuro-algodistrofic al membrului superior; el pare a fi consecința unei imobilizări mai prelungite a membrului superior, ce ar favoriza intervenția unui reflex neuro-simpatic. Sindromul nu este caracteristic suferinței post-infarct, deoarece se întîlnește în circumstante foarte variate, ca de exemplu în suferințe ale coloanei cervicale, în cursul hemiplegiilor, al unor boli metabolice (diabet zaharat), sau în cursul intoxicațiilor medicamentoase.

Se întîlnește ca o complicație a IMA în aproximativ 10% din cazuri. Frecvența sa este în scădere, poate ca o consecință a mobilizării precoce a bolnavului. Sindromul neuro-algodistrofic al membrului superior stîng se caracterizează prin interesarea articulației umărului—periartrită scapulo-umerală și interesarea mîinii, prin afectarea trofică a extremității distale a membrului superior.

Periartrita, cu tendință anchilozantă, se evidențiază prin limitarea mișcărilor de abducție în articulația umărului și durerea la palparea articulației și mușchilor subiacenți. Mîna apare tumefiată, hiperemică, caldă la palpare; durerea și impotența funcțională pot fi pe primul plan. În timp, se produc modificări trofice în sensul că pielea se subțiază, se atrofiază, ca și mușchii subiacenți, mîna devenind rece, cianotică și umedă. În rare cazuri mîna poate lua un aspect asemenea maladiei Dupuytren, datorită retracției tendinoase și aponevrotice.

Mobilizarea precoce a articulației umărului și a mîinii este de dorit pentru a evita pe cît posibil imobilizarea articulației care favorizează sindromul algo-neurodistrofic. În fazele inițiale corticoterapia este foarte eficientă. La aceasta se asociază frecvent tratamentul fizic, kineziterapia.

PROGNOSTIC

Prognosticul IMA are la bază și în prezent observația clinică privind modul cum evoluează bolnavul în timpul spitalizării, în timpul perioadei acute de evoluție a bolii, dar și în timpul perioadei de convalescență și a reluării unei activități socio-profesionale. Explorările paraclinice privind întinderea IMA și a consecințelor sale hemodinamice, gradul ischemiei miocardice reziduale, iritabilitatea miocardului și aritmogeneza în condiții de ischemie, aduc elemente suplimentare în estimarea prognosticului IMA.

Prognosticul imediat se bazează, în principal, pe elemente clinice. Datele statistice publicate înainte de înființarea unităților coronariene, indicau procente de mortalitate în perioada acută ce variau între 30 și 50%. Se accepta în medie că 1/3 din bolnavii cu IMA decedau. Datele statistice publicate după înființarea serviciilor speciale de îngrijire a coronarienilor arată o scădere impresionantă a ratei de deces prin IMA, cu cel puțin 50%, după unele publicații între 10—15% sau chiar sub 8%.

Mortalitatea înregistrată de noi, pe un studiu mai vechi interesînd 275 cazuri de IMA a fost de 25,4%; cifre similare am obținut și pe un alt studiu privind 860 de cazurii de IMA. Odată cu înființarea unei Uni-

Scanned with OKEN Scanner

tăți coronariene în Clinica noastră (1973), rata de mortalitate prin IMA s-a redus la 19,73%.

Majoritatea cercetătorilor fac remarca, ca și noi dealtfel, că rata cea mai mare de mortalitate se produce în primele 24 ore (peste 80%) și în primele cîteva zile, și se datorește tulburărilor de ritm și de conducere severe, șocului cardiogen, EPA. După Friedberg riscul de deces se reduce cu 50% dacă bolnavul a trecut cu bine primele 24—48 ore.

Riscul de deces se menține încă ridicat în prima săptămînă (încă 10% cel puțin), pentru ca apoi să scadă, iar dacă primele 2 săptămîni au trecut cu bine, cu mici excepții (care pot atinge 2—3%), se poate considera că IMA este pe cale de vindecare clinică. Decesul tardiv este datorat fie FV, fie decesului subit sau agravării insuficienței cardiace prezentă încă din primele zile de evoluție a IMA.

Există multiple variabile care estimează severitatea și prognosticul IMA. Dintre acestea cele mai importante sînt:

1. Antecedentele coronariene personale (IM sau angina de piept) cresc rata mortalității în faza acută, cu cel puțin 10% după observațiile noastre. Mortalitatea este dublă — atingînd 40—50%, în cazul IM antecedent, mai ales dacă există și cardiomegalie.

2. Vîrsta este considerată de asemenea ca un factor de agravare a prognosticului IMA. Astfel mortalitatea prin IMA este de 2 ori mai mare pentru grupul de vîrstă $\geqslant$60 ani.

Dacă se face însă o analiză grupînd pacienții, după severitatea atacului coronarian, după semnele clinice și existența suferințelor coronariene în antecedente, se pot obține date mai exacte.

Russek și colab. într-un studiu clasic, pentru a aprecia dacă într-adevăr vîrsta este un factor agravant, au analizat 1 047 cazuri de IMA, împărțite în 2 grupe mari: peste 60 ani și sub 60 ani; la rîndul lor fiecare din aceste grupe au fost subîmpărțite în funcție de aprecierea pe baze clinice, cu un risc bun („*good risk*") sau cu un risc nefavorabil („*poor risk*"). Din cele 1 047 cazuri de IMA, 618 au fost sub 60 ani (59%) și 429 (40%) peste 60 ani. Au fost categorisite ca avînd un risc bun (redus) 53,0% din cei peste 60 ani și numai 30,8% din grupa celor peste 60 ani. Au fost considerați ca avînd un risc nefavorabil 40,4% din cei sub 60 ani și de 63,2% pentru cei peste 60 ani. Apare astfel evidentă o proporție mai mare de IM cu risc nefavorabil în grupa bolnavilor cu IMA peste 60 ani.

Analizînd rata de mortalitate din punctul de vedere al vîrstei, dar și al severității, al riscului crescut al atacului de cord, a reieșit că mortalitatea pe întregul lot a fost de 33,4%, dar în funcție de severitatea atacului a fost de 3,1% pentru cei cu risc zis bun, față de 60% pentru cei cu risc nefavorobil.

În funcție de vîrstă, mortalitatea la grupul sub 60 ani a fost de 28,8% (oarecum similară cu a întregului grup 33,4%), de numai 3% pentru cei cu risc favorabil și 58,5% pentru cei cu risc nefavorabil. La grupa celor peste 60 ani mortalitatea a fost de 40,1%, deci la un prim aspect net crescută, dar analizînd cele 2 grupe cu „*good risk*" (3,2%) și „*poor risk*" (61,6%) reiese clar că mortalitatea analizată sub aspectul severității atacului cardiac este similară pentru ambele grupe de vîrstă, sub și peste 60 de ani, respectiv pentru IM puțin severe mortalitatea este

Scanned with OKEN Scanner

în jur de 3—3,2%, iar pentru IM severe mortalitatea este în jur de 60% (58,5—61%).

3. Valvulopatiile constituie un factor de agravare a prognosticului IM, peste 50% din acestea fiind urmate de deces.

4. Intensitatea mare, persistența durerii (cîteva zile) ca și reiterarea ei sînt elemente de prognostic nefavorabil. Durerile foarte intense și prelungite se întîlnesc de obicei în cazul extinderii infarctului, a repetării sale, al complicării cu ruptura cardiacă și nu de puține ori în cazul instalării „în trepte" a IMA. În această ultimă situație IMA este considerat ca „salutar".

5. Șocul cardiogen, fie că este inaugural, fie apare ca o complicație a unui IM constituit, este de cele mai multe ori (85—90% din cazuri) de prognostic infaust. Șocul observat de noi în 8% din cazuri, a fost urmat de deces în 92% din cazuri.

6. Insuficiența cardiacă, complicație a IMA agravează prognosticul, aceasta dublînd mortalitatea în perioada acută a IM.

Astfel insuficiența ventriculară stîngă, observată de noi în 58% din cazuri, s-a însoțit de o mortalitate de cca 28%; edemul pulmonar acut (8—9% din IMA) a avut o mortalitate de peste 50%, iar insuficiența cardiacă congestivă (12,82% din IMA) s-a asociat cu o rată mare de mortalitate (46,66%).

7. Tulburările de ritm și de conducere comportă de asemenea un prognostic rezervat. Decesele imputate tulburărilor de ritm și de conducere variază între $^1/_4$ și $^1/_3$ din cazuri. Activitatea eficientă din unitățile coronariene a scăzut în mod substanțial decesele datorită aritmiilor prin măsurile de prevenire rapidă, identificare și tratare adecvată a acestora.

8. Accidentele tromboembolice în cursul IMA sînt grevate de o mortalitate crescută. Incidența acestora după datele personale a variat între 5 și 11,43%, cu o mortalitate între 40 și 50% (44,44%).

Prognosticul variază enorm, după cum IMA evoluează fără complicații sau cu complicații. Evoluția necomplicată întîlnită de noi în 40—50% din cazuri a avut o mortalitate de 3—5%, pe cînd evoluția complicată (40—60% din IMA) s-a însoțit de o mortalitate ridicată, între 30—40% (în medie 34,34%).

Pentru elaborarea unui prognostic cît mai exact, în condițiile actuale, pe lîngă datele clinice menționate, care își mențin cu foarte mici excepții valabilitatea, trebuie apreciată funcția VS, deoarece aceasta este strîns legată de întinderea infarctului și de capacitatea contractilă a miocardului restant. Se consideră determinarea fracției de ejecție (FE), fie prin angiografie de contrast, fie cu ajutorul radioizotopilor sau prin ecografie bidimensională, ca un index destul de fidel pentru a aprecia performanța VS. Fracția de ejecție globală este superioară ca valoare predictivă FE regională.

În prezent, se preferă determinarea FE prin metode neinvazive, cum ar fi ventriculografia izotopică sau prin ecografie bidimensională. Prima permite și o cuantificare a FE; o valoare sub 30% indică reducerea importantă a funcției VS.

Ischemia reziduală post IM este un al doilea element de bază pentru aprecierea evoluției precoce, pe termen mediu (3—6 luni) sau la un an a IM. În această ultimă perioadă se înregistrează și numărul cel mai

Scanned with OKEN Scanner

mare de evenimente cardiace — repetarea infarctului sau moarte, de multe ori subită, sau de cauză cardiacă.

Cel mai important indicator al ischemiei postinfarct este angina postinfarct ce se defineşte prin reapariţia suferinţelor anginoase după primele zile de boală.

Ischemia miocardică postinfarct se cercetează prin proba de efort (ECG de efort) la lotul de bolnavi care nu au contraindicaţie pentru efectuarea sa sau la cei la care este considerată necesară. În medie ea se efectuează la aprox. 20% din bolnavii supravieţuitori ai fazei acute a IM.

Proba de efort este recomandată de unii investigatori la 7 pînă la 14 zile de la debutul IMA (Waters şi colab., De Busk şi colab., Gibson şi colab.) dar cei mai mulţi o efectuează la 3 săptămîni înainte de externarea bolnavului (Théroux şi colab.).

În practică, se efectuează fie testul submaximal fie cel maximal. Modul de alegere a testului de efort este hotărît de echipa laboratorului de investigaţii, pe baza datelor clinice, electrocardiografice şi a evoluţiei IM, precum şi a avantajelor şi dezavantajelor respectivelor protocoale. În cele mai multe protocoale se urmăresc următorii parametri:

- Testul de efort preexternare este limitat la 5 Mets (echivalentul metabolic al consumului de O_2), sau la 70% din rata cardiacă maximă prevăzută pentru vîrsta respectivă;
- Se urmăresc modificările segmentului ST (subdenivelare de ST$\geqslant$0,2 mV) care sînt indicatoare a severităţii ischemiei miocardice;
- Presiunea arterială sistolică este obligator să fie urmărită; se consideră prezentă ischemia reziduală post-infarct, cînd TA nu creşte cu cel puţin 10 mmHg în timpul efortului.
- Este necesar să fie urmărite toleranţa subiectului la efort, frecvenţa cardiacă şi apariţia unor eventuale aritmii.

Datele obţinute prin proba de efort submaximal sau maximal au fost corelate cu prognosticul în primul an post-infarct sau cu prognosticul tardiv.

Astfel, s-a arătat importanţa subdenivelării segmentului ST, care pentru Théroux şi colab., Jespersen şi colab., indică un risc de mortalitate de 4,5 ori mai ridicat, atunci cînd este prezentă. După Weld şi colab. toleranţa la efort este mai predictivă în special la cei la care subdenivelarea ST nu este prea marcată, dar după Théroux şi colab. aceşti parametri sînt predictivi mai ales în primul an, pe cînd parametrii legaţi de funcţia VS sînt predictivi şi mai tardiv.

Sensibilitatea testului de efort submaximal ar fi crescută după Gibson şi colab., prin asocierea scintigrafiei de efort cu Ta-201 sau cu practicarea ventriculografiei cu radionuclizi la efort (Corbett şi colab.). În fine, mulţi cercetători recomandă practicarea şi a unei coronarografii pentru a asocia şi datele privind severitatea şi întinderea leziunilor coronariene.

După Gibson şi colab. scintigrafia cu Ta-201 furnizează date mai complexe şi mai sensibile decît angiografia coronariană, în special în ceea ce priveşte emiterea unui prognostic în primul an după IMA. Totuşi coronarografia are marea ei importanţă în orientarea terapiei.

Ventriculografia cu radionuclizi ar fi, după Corbatt şi colab., ca şi după De Busk şi colab., de mare utilitate în formularea unui prognostic

Scanned with OKEN Scanner

după IMA. Un prognostic nefavorabil este de presupus cînd FE la efort nu crește cu minimum 5%, iar volumul telesistolic ventricular stîng crește cu 5% sau mai mult. După unii autori (Théroux și colab.) metoda ar fi totuși discutabilă, în ceea ce privește sensibilitatea sa.

După De Busk și colab., bolnavii care la externare au o ischemie reziduală postinfarct importantă, au o mortalitate de cca. 15% în primul an postinfarct. La acești bolnavi este recomandată coronarografia, pentru selecția celor care ar putea beneficia fie de angioplastie coronariană, fie de *by-pass* aorto-coronarian.

Două situații deosebite ridică probleme particulare de prognostic: infarctul subendocardic și IMA tratat cu trombolitice pe cale generală.

Pentru ambele situații s-au descris reinfarctări și decese în procentaj mult mai mare după perioada acută a IM și în special în decursul primului an.

Infarctele subendocardice zise și infarcte „non Q" (deși unele din acestea pot fi și transmurale), au o mortalitate mult mai redusă în cursul perioadei acute, intraspitalicești, dar au un procent net crescut de reinfarctări și de deces subit (Gibson și colab., Théroux și colab.) în convalescență și în primele 6—9 luni după părăsirea spitalului.

Infarctele tratate prin tromboliză au o mortalitate mai redusă în perioada lor acută, dar post infarct există riscul real al reinfarctării (Simoons și colab., Schröder și colab.).

Metodele de investigare moderne, ca proba de efort submaximal și coronarografia, scintigrama cu Ta-201, simplă și la efort, ca și ventriculografia cu radioizotopi, simplă și la efort, pot permite aprecierea destul de exactă a riscurilor post-IM acut și la acest subset de bolnavi.

Aritmiile ventriculare au o pondere importantă în aprecierea prognosticului IMA, deoarece există o corelație semnificativă între disfuncția VS și severitatea și complexitatea aritmiilor ventriculare.

După datele actuale ES ventriculare ca și alte tulburări de ritm ventricular au valoare predictivă ca atare, independent de alți factori. Au valoare de asemenea: numărul de ES ventriculare, orarul lor, modul de succesiune, locul de formare; TV sau scurtele lambouri de FV, care survin în timpul somnului; modificările de ST asimptomatice (expresie a unei ischemii miocardice silențioase). Datele electrocardiografice pot fi obținute prin înregistrarea Holter, care rămîne o metodă simplă pentru a identifica subiecții cu risc mare.

În cursul spitalizării se poate face o identificare a bolnavilor cu risc scăzut și cu risc crescut, pe baza indicatorilor discutați mai sus (funcția VS, determinată prin FE și ischemia reziduală) corelați cu eventualele tulburări de ritm ventriculare. Această identificare necesită în prealabil o împărțire a bolnavilor în două grupe: bolnavi cu IMA transmural (infarct-Q) și bolnavi cu IMA netrasmural (infarct non-Q).

Identificarea bolnavilor cu risc scăzut se face numai pentru grupa cu IMA transmural. În fig. 13 este prezentată procedura de examinare care poate selecta pe bolnavii cu risc scăzut.

În ce privește evaluarea în raport cu tulburările de ritm ventriculare, trebuie avut în vedere că bolnavii cu IMA al peretelui ventricular anterior complicat cu FV au o mortalitate ridicată în primul an după ex-

Scanned with OKEN Scanner

ternare și deci un risc mare, pe cînd apariția unei FV în cursul unui IMA al peretelui posterior nu ar influența prognoza de durată a bolnavilor (Schwartz P. J. și colab.).

Înaintea externării este utilă o ECG Holter timp de 24 ore, care poate decela tulburări de ritm nesemnificative sau semnificative. Ultimele sînt reprezentate de: apariția a peste 30 ES ventriculare în curs de cel puțin o oră, sau mai mult de 5 cuplete în 24 ore, sau apariția de ES ventriculare în salve (minimum 3 ES cuplate).

Așadar, sînt considerați cu „risc scăzut" bolnavii cu IMA cu o funcție ventriculară moderat redusă, fără semne de ischemie la scintigrama cu Ta-201 în cursul unui test de efort maximal și fără tulburări de ritm

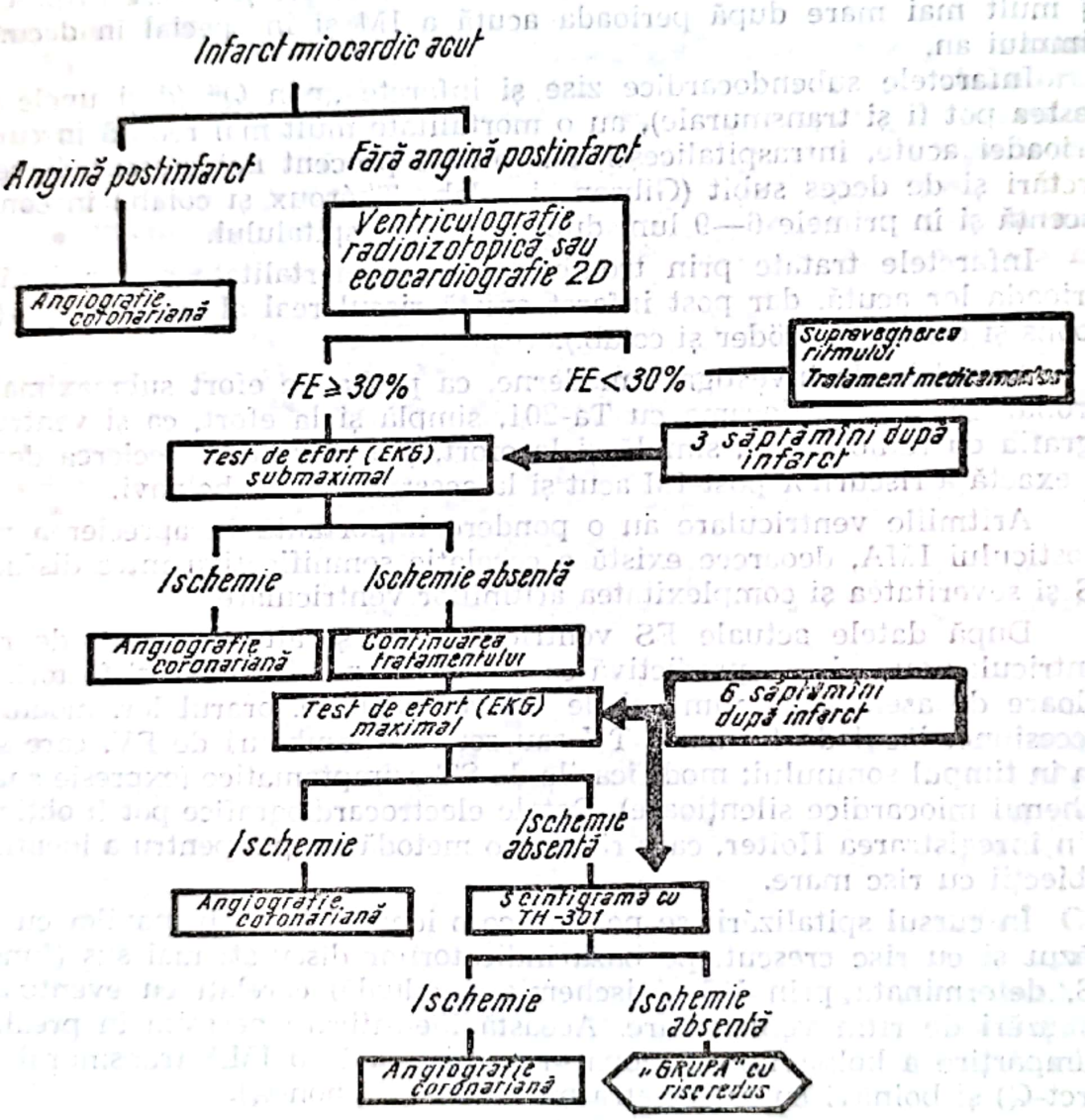


Fig. 13. — Identificarea bolnavilor cu IMA cu risc redus. Valoarea predictivă pentru recunoașterea unei ischemii a testului de efort submaximal la 3 săptămîni este redusă, așa că introducerea definitivă a unui bolnav în grupul cu „risc redus" se face numai după mobilizarea completă, pe baza testului de efort maximal. Evaluarea în raport cu funcția VS și a ischemiei reziduale trebuie completată și cu riscul corelat cu tulburările de ritm ventriculare (după S. Wieshamer, 1987).

Scanned with OKEN Scanner

semnificative. Aceştia beneficiază cel mai mult de tratamentul de durată ce are în vedere reducerea factorilor de risc. Bolnavii cu infarct netransmural (infarct non-Q) au un risc de cinci ori mai mare de reinfarctare în primele 2 săptămîni decît cei cu infarct transmural, risc ce persistă şi ulterior. Aceşti bolnavi trebuie deci consideraţi cu risc crescut şi este necesar să li se efectueze cît mai curînd o angiografie coronariană.

Stimularea endocarvitară programată a fost recomandată pentru a identifica subiecţii cu risc crescut post-infarct miocardic. Metoda poate oferi unele elemente în studiul TV post-infarct, care ar avea un mecanism diferit faţă de TV spontană, care survine mai ales în moartea subită (Roy şi colab.).

Utilizînd metodele de investigare modernă (datele clinice, testul de efort, scintigrafia cu Ta-201, determinarea FE prin ventriculografie radioizotopică etc.), De Busk şi colab. (1986) au ajuns la unele concluzii interesante privind prognosticul bolnavilor cu IMA. Astfel 15% din bolnavii cu IMA decedează în spital, prin întinderea şi severitatea infarctului. Din 100 supravieţuitori ai atacului acut, 50% nu prezintă nici ischemie miocardică reziduală post-IMA şi nici disfuncţie VS (FE în limite normale, adică $\geqslant 0{,}5$). Aceştia se consideră a avea un risc redus, cu o mortalitate în primul an de 2%. Din cei 50 rămaşi, 30 subiecţi au un risc moderat, deoarece au manifestări de ischemie miocardică severă în repaus sau indusă prin efort, dar cu o funcţie ventriculară bună sau moderat scăzută. Aceştia au o mortalitate în primul an de 10—25%. 20 subiecţi au un risc crescut, mare, cu simptome şi semne clinice de insuficienţă de pompă sau de disfuncţie VS severă ($FE < 35\%$), expresie a unui IMA întins, egal sau mai mare de 35% din masa ventriculară. La acest subset mortalitatea depăşeşte 25% în primul an.

Se ştie că **prognosticul îndepărtat** al IM este variabil, riscul diminuînd în timp. În primul an mortalitatea este în medie de 10%, dar prognosticul este foarte variabil de la un bolnav la altul. În general se apreciază că la 5 ani supravieţuiesc 50—70% din bolnavi, la 10 ani 30—40%, la 15 ani 15—20%, iar la 20 ani 5—10%. Sînt însă şi numeroase cazuri de supravieţuire depăşind 25 de ani sau chiar 40 de ani.

Decesul de cele mai multe ori, survine prin insuficienţă cardiacă congestivă, recidiva IM, moarte subită sau printr-o afecţiune intercurentă (AVC, insuficienţă renală, neoplasm). În ce priveşte prognosticul bolnavilor cu infarct asimptomatic (infarct ECG) el este rezervat, aceştia avînd în perspectivă un risc cardiovascular ridicat. În studiul de la Framingham, pe o urmărire de 10 ani de la apariţia modificărilor ECG, s-au înregistrat 45% decese la bărbaţi şi 30% la femei.

În final trebuie subliniat că ateroscleroza coronariană nefiind un proces staţionar, ci de obicei cronic progresiv, este necesar ca bolnavul care a suferit un IMA să fie urmărit periodic de medic şi în caz că apar manifestări de ischemie să se practice o angiografie coronariană, iar dacă lipsesc manifestările subiective să fie supus la un an interval unui test de efort maximal.

Scanned with OKEN Scanner

TRATAMENTUL IMA

TRATAMENTUL GENERAL

În tratamentul IMA s-au produs în ultimele decenii o serie de mutații determinate pe de o parte de înființarea Unităților de terapie a coronarienilor, pe de altă parte de cercetările de ordin experimental legate de producerea IMA și în special de studiul efectului ischemiei asupra celulei miocardice, cu precizarea stadiilor de leziune reversibilă și de leziune ireversibilă, ca și de încercările de protecție a miocardului ischemic.

Pînă la apariția acestor 2 achiziții de maximă importanță, obiectivul primar privind terapia IMA, dominat de ideea vindecării zonei infarctizate, se materializa prin repaus la pat, oxigen, susținerea TA, prevenirea emboliilor pulmonare și sistemice, și, în caz de apariție a unor complicații — tratarea acestora.

Înființarea Unităților de terapie a coronarienilor a însemnat un mare pas înainte nu numai în tratamentul IMA, dar mai ales în înțelegerea unor mecanisme fiziopatologic declanșate de atacul de cord, ca și în o mai bună cunoaștere a clinicii infarctului, de la modul de debut la apariția complicațiilor precoce și prevenirea și tratarea acestora.

Mai înainte de prezentarea stadiului actual al terapiei IMA este necesar să se precizeze cîteva aspecte legate de **primele măsuri pînă la internarea în Unitatea de îngrijire a coronarienilor.** Experiența căpătată de unitățile mobile de asistență medicală a coronarienilor este extrem de utilă, merită să fie cunoscută și măsurile terapeutice recomandate să fie aplicate în practică. Dispunem în prezent de numeroase date, dar cele mai sugestive sînt cele de la Seattle, în care sînt analizate constatările de la 305 bolnavi în stare de moarte aparentă clinică, și ulterior internați și investigați coronarografic. Cele mai multe din decesele care survin extraspitalicesc, cu aspect de moarte subită (MS) se datoresc mai ales cardiopatiei ischemice și destul de rar accidentelor vasculare cerebrale sau altor cauze cardiace și/sau extracardiace (v. cap. „Moartea subită"). Se confirmă astfel constatarea că cele mai multe evenimente cardiace sînt consecința coronaropatiei aterosclerotice, deoarece din cei 305 pacienți resuscitați numai 1/4—1/5 nu aveau modificări ECG, 18,68% aveau un IM transmural, 42,30% aveau modificările ECG ale fazei de repolarizare, 10,5% se prezentau cu modificări ale undei Q de durata variabilă și numai 5,27% aveau modificări ECG codificate ca variabile. Astfel 2/3 din pacienții care fac FV sînt coronarieni și numai 20% par indemni de o boală coronară.

Informarea largă a publicului, educarea și antrenarea unui personal paramedical în acordarea primului ajutor — cu ansamblul măsurilor de resuscitare cardiorespiratorie — pînă la sosirea Unității mobile de asistență a coronarienilor s-au dovedit eficiente. Unitățile mobile constituie un veritabil braț al unităților de terapie a coronarienilor și în ele, în cursul deci al transportului bolnavului spre spital, se poate realiza administrarea de oxigen, calmarea durerii și sedarea. Tot în unitatea mobilă de transport se inițiază tratamentul tulburărilor de ritm (după caz: xilină, atropină și chiar un stimulator tranzitor) precum și tratamentul

Scanned with OKEN Scanner

insuficienței ventriculare stîngi (nitrați, diuretice, eventual digitală) și al șocului cardiogen (catecolamine) sau se poate aplica o reanimare primară în caz de oprire a circulației. Dat fiind furtuna vegetativă declanșată de instalarea infarctului pe de o parte, ca și posibilitatea apariției tulburărilor de ritm severe pe de alta, mulți autori recomandă ca măsuri imediate, la locul evenimentului, administrarea profilactică de xilină (lidocaină) 300—400 mg i.m. de preferință în deltoid, pentru prevenirea aritmiilor ventriculare. De asemenea prezența unei bradicardii importante și a hipotensiunii marcate, impune administrarea de atropină 0,5 mg i.v., doză care se poate repeta la interval de 10—15 minute, fără a depăși doza totală de 1,5—2 mg. Atunci cînd nu sînt contraindicații pentru morfină, în scopul calmării durerilor, se poate administra 3—5 mg morfină i.v., cu obligativitatea supravegherii bolnavului. Oxigenoterapia, cu sonda nazală sau cu mască, este totdeauna necesară la debutul infarctului.

Bolnavul la care se suspectează diagnosticul de IMA trebuie internat de urgență într-o Unitate de îngrijire a coronarienilor (unitate coronariană — UC) unde i se poate asigura un diagnostic cît mai precoce și o monitorizare adecvată.

În UC se asigură condițiile optime de supraveghere a bolnavilor cu suspiciunea de IMA, monitorizarea curentă sau hemodinamică, tratamentul general și al complicațiilor, în primul rînd al aritmiilor.

După majoritatea opiniilor, scăderea mortalității prin IMA se datorește în primul rînd prevenirii și mai ales suprimării prompte a aritmiilor grave din cursul primelor ore ale infarctului.

Odată bolnavul instalat în UC se procedează din primele minute la prinderea unei linii venoase și montarea inițială a unei perfuzii de așteptare. Repausul la pat, cel puțin pentru primele zile, este obligatoriu. Există tendința mobilizării precoce a bolnavilor cu IMA, dar opiniile asupra acestei probleme sînt încă divergente.

Oxigenoterapia de rutină, în prima zi este recomandată de numeroși clinicieni, dat fiind faptul că în cursul IMA există un grad de hipoxemie. Alți autori administrează O_2 cu sonda nazală, numai după determinarea PaO_2 și numai dacă există un grad de hipoxemie, indiferent de cauza sa: o suferință anterioară accidentului coronarian acut (de ex. BPOC) sau o suferință cardiacă alta decît IMA.

Este extrem de important ca **durerea coronariană din IMA să fie corect tratată,** avînd în vedere multiplele sale implicații și în primul rînd posibilitatea inducerii șocului. În trecut administrarea de nitroglicerină în IMA era contraindicată. Dacă TA sistolică este $\geqslant$100 mmHg se poate administra nitroglicerină sublingual, eventual repetată după 3—5 minute, pînă ce durerea se ameliorează sau TA scade sub 100 mmHg. Dacă după 30 minute nu se obține sedarea durerii sau apare tahicardie și/sau scădere tensională, se va administra morfină 2,5—5 mg i.v. lent, doză ce se poate repeta după 15—20 minute, urmărindu-se dispariția durerii, dar și efectele sale deprimante asupra respirației. În caz de scădere importantă a TA după administrarea de morfină se va practica ridicarea membrelor inferioare și de asemenea se poate asocia atropina, pentru a evita efectele vagomimetice ale morfinei.

Majoritatea bolnavilor cu IMA au o stare de anxietate, care se explică prin caracterele durerii și prin impactul emoțional al bolii. Se poate

Scanned with OKEN Scanner

combate anxietatea cu diazepam 10 mg, cîte 1 comp. dimineaţa şi seara sau comprimate de 2 mg, la interval de 6 ore. Hidroxizinul, comprimate de 25 mg, la interval de 8 sau 12 ore are efect anxiolitic şi este bine tolerat.

Administrarea profilactică de lidocaină (xilină) în UC este un subiect încă în dezbatere. Unii autori o administrează sistematic. Argumente pro şi contra administrării profilactice a lidocainei sînt numeroase (Valentine şi colab., Lie şi colab.).

Lidocaina creşte pragul de FV şi are efecte nedorite minime, atît asupra TA sistemice, cît şi asupra contractilităţii miocardice sau a întoarcerii venoase. Are ca efecte suprimarea sau scăderea numărului ES ventriculare, suprimarea acceselor de TV şi FV ca şi reiterarea acestora. Se administrează i.v. în bolus, în doză de 1 mg/kgcorp (aproximativ 75 mg), doză care se poate repeta după 2—3 minute; în acelaşi timp se începe administrarea în perfuzie continuă, în doză de 1—3 mg/min, doza totală nedepăşind 2 000—3 000 mg/24 ore.

În ceea ce ne priveşte, nu administrăm sistematic şi în mod preventiv lidocaină în UC; lidocaina o prescriem cînd apar ES ventriculare frecvente sau ES ventriculare în salve, în dublete sau triplete, sau cînd ES ventriculare sînt polimorfe.

Koster a adus argumente serioase în problema administrării profilactice a lidocainei. Astfel în faza spitalicească acest autor a injectat i.m. 400 mg lidocaină sau placebo şi a constatat pe 2 000 cazuri urmărite, 12 FV la grupul cu placebo şi 2 la grupul cu lidocaină i.m.

Tratamentul tulburărilor vegetative din fazele iniţiale ale IM. Tahicardia, ca tulburare simpato-adrenergică, este aproape constantă, în faza iniţială a IMA; ea este dependentă, în principal, de descărcările de catecolamine. Semnificaţia tahicardiei poate fi însă diferită şi greu de apreciat, întrucît unele IM se complică încă de la început cu manifestări de insuficienţă VS. Totuşi, această problemă şi-a găsit parţial rezolvarea prin folosirea beta-blocantelor care în administrare i.v. şi-au dovedit eficienţa şi în reducerea taliei infarctului.

Apariţia sindromului bradicardie-hipotensiune, remarcat mai ales în faza acută a IM postero-inferior, impune administrarea de atropină, cîte 0,5 mg la 6 ore, sau la interval de 5 minute, fără a depăşi doza de 1,5—2 mg.

Tratamentul anticoagulant a fost şi încă este mult discutat. Aşa cum remarcă Gifford şi Feinstein (1973), în numeroasele articole în care se fac referinţe la eficienţa sau ineficienţa terapiei anticoagulante cu heparină în faza acută a IMA există serioase defecte primare de ordin metodologic, care pun sub semnul întrebării concluziile la care s-a ajuns. Autorii au cercetat 32 de rapoarte privind terapia cu anticoagulante (heparină) în faza acută a IM şi au folosit 8 standarde metodologice care permit o apreciere corectă asupra acestei probleme. Concluziile studiului arată că din 27 rapoarte cercetate, în numai 14 se menţionează superioritatea terapiei cu anticoagulante pe cînd în 13 nu se regăseşte această superioritate. Sub tratamentul cu heparină se realizează însă o diminuare netă a accidentelor trombo-embolice sistemice şi pulmonare şi o diminuare

Scanned with OKEN Scanner

a deceselor prin TE. Astfel, Wray și colab. utilizînd diagnosticul cu fibrinogen marcat au arătat că incidența flebotrombozei femurale este de 22% la bolnavii fără anticoagulante și de 6,5% la cei supuși heparinoterapiei.

Eficacitatea heparinei asupra trombozelor coronariene ridică îndoieli mari, așa cum menționează numeroși autori.

În ceea ce ne privește, pînă la rezolvarea actuală a problemei procedăm astfel: indicăm heparinoterapia numai în cazurile considerate a avea un risc crescut *(„poor risk")* (infarct recidivant, durere intensă și prelungită, prezența de aritmii severe etc.). Durata tratamentului este limitată la perioada imobilizării bolnavului la pat, în medie 10—14 zile. Doza recomandată este de 5 000 U/heparină i.v. la 4 ore sau heparina calcică cîte 1 unitate pe 10 kgcorp, cîte 1 injecție la 12 h. Este necesară urmărirea timpului Howell, care se poate dubla sau tripla, ca și numărătoarea trombocitelor.

Cei mai mulți autori recomandă ca tratamentul anticoagulant cu heparină să fie continuat cu antivitamine K, cel puțin 3 luni de la evenimentul acut.

Unii autori stabilesc **strategia terapeutică în funcție de faza de evoluție a infarctului.** Faza hiperacută se referă la primele 6 ore care urmează debutul sugestiv de IMA, faza acută cuprinde primele 3 zile, iar faza zisă de convalescență între 3 zile și momentul externării. Această clasificare, destul de aproximativă și arbitrară, o considerăm utilă în abordarea schemei terapeutice.

În faza zisă hiperacută se va încerca limitarea întinderii infarctului, prin utilizarea de O_2 și de agenți trombolitici. Ar mai fi de luat în considerare angioplastia coronariană percutană transluminală (în urgență) și *by-pass-ul* aorto-coronarian, în condiții similare, tot de urgență.

În faza acută a IMA efortul de a limita întinderea infarctului continuă prin administrarea de O_2, de agenți blocanți beta-adrenergici, de blocanți ai canalelor lente de Ca^{2+}, de nitrați și preparate înrudite, ca și de tratarea unor complicații precoce ale IMA.

În faza zisă de convalescență se recomandă: beta-blocanți per os, nitrați cu acțiune prelungită și tratamentul unor complicații tardive.

În urma acumulării datelor de fiziopatologie a IMA s-a născut conceptul de protecție miocardică, protecție care s-a încercat a se realiza pe cale metabolică, în special urmărindu-se ameliorarea metabolismului miocardului ischemic prin aport susținut de O_2, prin utilizarea soluțiilor polarizante preconizată de Sodi Palares sau protecție miocardică prin realizarea reperfuziei miocardice, fie prin tromboliză, fie prin angioplastie coronariană sau prin *by-pass* aorto-coronarian.

REDUCEREA ÎNTINDERII INFARCTULUI

Evoluția imediată și pe un termen mai îndelungat al unui IMA este dictată de întinderea zonei de necroză miocardică. De aceea, în foarte multe studii de ordin experimental și clinic s-a urmărit limitarea sau reducerea zonei de necroză prin reperfuzia cît mai precoce a miocardului lezat. Încercări mai vechi prin utilizarea soluției polarizante Sodi Palares,

Scanned with OKEN Scanner

prin utilizarea de hialuronidază sau de corticoizi, nu au dat rezultatele scontate. În ultimii ani, reperfuzia miocardică se realizează prin procedee chirurgicale (*by-pass* aorto-coronarian cu grefă de venă safenă sau cu grefă de mamară internă) sau prin mijloace medicale, farmacologice (trombliză, coronarodilatatoare, medicație anticoagulantă). O metodă mai apropiată de cea chirurgicală este angioplastia coronariană, care are efecte bune în reperfuzia miocardică și tinde să se impună, limitînd *by-pass*-ul aorto-coronarian numai la indicații precise.

Datele anatomo-patologice, angiografice și intraoperatorii au demonstrat, cel puțin pentru IMA transmurale, că în geneza opririi circulației coronariene, tromboza coronariană joacă rolul determinant în peste 90% din cazuri, tromboza survenind de regulă pe vase cu leziuni de ateroscleroză stenozantă, cel puțin 50% din lumen, iar în unele cazuri peste 90%. În infarctele subendocardice, rolul trombozei este limitat, la 20—40% din cazuri. Spasmul coronarian se supraadaugă frecvent trombozei coronariene, dar ca rol determinant, de sine stătător nu depășește 3—5% din cazuri.

Aceste date sînt convingătoare și justifică încercările de a liza trombusul și a restabili circulația coronariană în zona afectată, evitînd astfel necroza sau limitînd-o la maximum.

În prezent dispunem de următorii agenți fibrinolitici, care se aplică în faza hiperacută a IM (vezi și cap. „Tromboembolia pulmonară").

TRATAMENTUL TROMBOLITIC

A. Agenți fibrinolitici din prima generație

Streptokinaza este un produs de metabolism a streptococului betahemolitic grupa C; după administrare se unește cu plasminogenul pentru a forma un „activator complex" care la rîndul său activează plasminogenul pentru a forma enzima fibrinolitică — plasmina.

Streptokinaza produce o fibrinoliză sistemică. Acțiunea sa este trombolitică și anticoagulantă; are de asemenea și efecte antiplachetare și diminuă vîscozitatea sanguină.

Streptokinaza — prin prețul său redus și eficiența dovedită — continuă să fie agentul trombolitic cel mai folosit, deși este antigenică.

Urokinaza este un produs natural al celulelor tubulare renale. Se obține din culturi tisulare de celule renale embrionare fetale. Este un activator direct al plasminogenului, iar efectul său asupra fibrinogenului este mai puțin marcat decît cel realizat de streptokinază. Deși nu este antigenică, este mai puțin folosită decît streptokinaza, dat fiind dificultatea preparării sale și prețul ridicat.

B. Agenții fibrinolitici din a doua generație

Streptokinaza acilată APSAC („*acylated plasminogen — streptokinase activator complex*") sau anistreplază, comercializată sub denumirea de Eminase, este un complex streptokinază-lisil plasminogen al cărui centru catalitic este blocat în mod reversibil prin p-anisoil (acilare). Această

blocare face inactiv complexul streptokinază-lisil plasminogen. Agentul fibrinolitic odată pătruns în circulaţie se fixează pe fibrina trombusului, iar desacilarea se produce spontan şi progresiv, realizîndu-se astfel o fibrinoliză susţinută şi prelungită pe toată durata timpului de înjumătăţire a drogului (aprox. 90 minute). Anistreplaza necesită o singură injecţie i.v. (30 unităţi în timp de 5 minute) şi are avantaje practice asupra altor agenţi trombolitici. Reacţiile adverse sînt puţine (hemoragii urinare) iar tratamentul produce o reducere pe timp lung a mortalităţii.

Activatorul tisular al plasminogenului (t-PA) a fost iniţial izolat din ţesuturile animale. Este o glicoproteină, care există sub 2 forme, monocatenară şi bicatenară. Forma bicatenară se compune dintr-un lanţ greu şi unul uşor.

t-PA are o mare afinitate faţă de trombus, net superioară streptokinazei şi urokinazei şi, în doza fibrinolitică, nu determină fibrinoliza sistemică.

Collen şi colab. au separat o linie de celule melanice umane, care produc t-PA. Relativ recent prin izolarea genei pentru t-PA şi clonare la Escherichia coli s-a reuşit sintetizarea de rt-PA *(„recombinant tissue plasminogen activator")* şi fabricarea de cantităţi suficiente pentru uzul clinic.

Fibrina din trombus absoarbe plasminogenul circulant şi determină unele modificări de structură ce fac ca receptorii pentru t-PA să fie disponibili, permiţînd astfel ca t-PA sau rt-PA să se fixeze pe plasminogen, să-l activeze şi să declanşeze procesul de fibrinoliză.

Timpul de înjumătăţire al t-PA este de 5—7 minute, iar al rt-PA este de 3—6 minute.

Pro-urokinaza sau scu-PA *(„single chain urokinase plasminogen activator")* este o glicoproteină monocatenară izolată mai întîi din urină şi care în plasmă se află sub formă de urme, dat fiind că este inactivată de inhibitorii circulanţi naturali.

Prin izolarea genei care produce scu-PA şi clonare la Escherichia coli s-a produs *„recombinat single chain urokinase plasminogen activator"* sau *„r scu-PA"*.

R scu-PA se află împletit la suprafaţa fibrinei din trombus şi în prezenţa unei mici cantităţi de plasmină se converteşte în urokinază, activă direct asupra fibrinei.

Are timp de înjumătăţire de 3—8 minute, necesitînd administrarea în perfuzie.

C. A treia generaţie de agenţi fibrinolitici

În prezent se află în studiu o *a treia generaţie de agenţi fibrinolitici*. Unii din aceştia nu reprezintă altceva decît mutanţi ai rt-PA sau r scu-PA, cu deplasarea sau înlocuirea unor aminoacizi din molecula acestora, pentru a creşte specificitatea şi a îmbunătăţi timpul de înjumătăţire. În alte încercări s-a urmărit hibridarea rt-PA sau a r scu-PA pentru a creşte afinitatea pentru fibrină şi acţiunea trombolitică. Şi mai nou se încearcă fixarea unui agent trombolitic de un anticorp specific anti-

Scanned with OKEN Scanner

fibrină, pentru a se realiza un contact direct agent trombolitic — fibrină trombusului.

Utilizarea agenților trombolitici în general și în IMA în special nu este fără risc, întrucît ei pot genera complicații hemoragice și, la 15—20% din cazuri retrombozarea.

Complicațiile hemoragice ale medicației trombolitice s-au redus în ultimii ani printr-o selecție judicioasă a cazurilor supuse trombolizei. Contraindicațiile generale ale medicației trombolitice sînt prezentate amplu la cap. „Tromboembolia pulmonară".

Riscul accidentelor hemoragice și incidența acestora s-a redus la aproape 5%, cifră similară cu cea consemnată pentru terapia cu heparină, dacă se realizează o corectă selecție a bolnavilor și dacă se respectă codificările terapeutice atît în ceea ce privește dozele utilizate, cît și durata terapiei.

Complicațiile legate de restenozare, se întîlnesc în medie la 20% din cazuri și sînt consecința persistenței, după ce s-a realizat repermeabilizarea vasului trombozat, acelorași factori care au produs tromboza coronariană: ateroscleroza stenozantă și factorii procoagulanți. Pentru combaterea și corectarea restenozării s-a propus angioplastia coronariană sau *by pass*-ul aorto-coronarian și asocierea după tratamentul trombolitic, a haparinoterapiei și antiagregantelor plachetare.

Unii autori recomandă angioplastia coronariană imediat post-tromboliză. După un entuziasm inițial, se pare că angioplastia coronariană imediată nu este superioară celei întîrziate „selective" (Topol și colab.), iar recent (1990) De Bono a arătat că un tratament invaziv după o tromboliză nu modifică rata de reinfarcte și nici mortalitatea, dar că el poate fi luat în discuție în caz de complicații.

Eficiența terapiei trombolitice este pe deplin demonstrată dar incomplet precizate sînt criteriile pentru selecția agentului trombolitic. Dacă se ține seama de unele particularități farmacologice, cum ar fi legarea agentului trombolitic de fibrină („fibrino-selectivitate") timpul de înjumătățire, starea proteolitică plasmatică, atunci ar exista unele considerente în selectarea agentului trombolitic.

Astfel, rt-PA, care are fibrino-selectivitate, s-ar lega mai intens de trombus și ar realiza o acțiune locală mai mare, dar avînd timpul cel mai redus de înjumătățire (5—8 minute) ar lăsa leziunea de bază (placa de aterom fisurată și ulcerată) descoperită, permițînd factorilor procoagulanți să reitereze tromboza.

Streptokinaza, urokinaza, APSAC, avînd un timp de înjumătățire mult mai prelungit (23 minute, 16 și respectiv 90 minute) și determinînd o stare proteolitică plasmatică dublă față de rt-PA, ar determina o stare de hipocoagulabilitate reziduală, care ar fi utilă, diminuînd riscul de retrombozare, dar ar putea eventual determina complicații hemoragice.

În ceea ce privește retrombozarea, aceasta se întîlnește cu o frecvență de 10—15% pentru streptokinază, urokinază și APSAC și cu o incidență de 20% pentru rt-PA.

Deoarece trombii recent formați sînt la fel de sensibili la agenții trombolitici disponibili, incidența reperfuziei este similară (60—70%), dacă tromboliza se realizează în primele 3 ore de la declanșarea simptomatologiei de IMA. Studiile recente au arătat că eficiența tromboliticelor este

Scanned with OKEN Scanner

similară în ceea ce privește reducerea mortalității și ameliorarea funcției VS (White și colab.). Se pare totuși că tromboliza cu APSAC a început să fie preferată, mai ales luîndu-se în considerare reducerea impresionantă a incidenței mortalității, reducere care merge pînă la 50%, față de numai 28% obținută cu streptokinază. Sînt încă necesare studii comparative, multicentrice, care să cuprindă un număr mare de bolnavi pentru a se trage concluzii definitive.

La toate aceste considerente trebuie adăugat și costul terapiei, care pînă în prezent este cel mai redus pentru streptokinază, în timp ce acesta este de 10 ori mai mare pentru urokinază și rt-PA.

În concluzie, din analiza factorilor care influențează reperfuzia și deci eficiența trombolizei, rezultă că esențial este timpul scurs de la declanșarea simptomatologiei de IMA și momentul aplicării tratamentului trombolitic ($\leqslant$4 ore). Această constatare a fost demonstrată de studiul GISSI, în care mortalitatea per global de 18%, a fost redusă cu 47% cînd terapia trombolitică a fost aplicată la aprox. 1 oră de la debutul IMA.

Eficiența reperfuziei este dependentă de asemenea de aplicarea unui regim trombolitic optim, atît în ceea ce privește dozele, cît și durata terapiei.

Inițial, terapia trombolitică s-a realizat prin *administrarea de SK intracoronarian;* această cale de administrare ar permite obținerea unui procentaj de repermeabilizare mai mare, dar necesită în același timp un centru spitalicesc bine utilat, posibilități de realizare a coronarografiei atît la începutul tratamentului, cît și ulterior, pentru a aprecia eficiența sa, precum și o echipă de chirurgie cardiovasculară pregătită pentru o eventuală intervenție.

Odată precizat prin coronarografie sediul și gradul ocluziei coronariene, se administrează direct intracoronarian nitroglicerină sau nifedipină pentru a elimina un fals aspect de ocluzie prin spasm coronarian. În continuare se administrează intracoronarian un bolus de 10 000—30 000 UI SK urmat de o perfuzie în ritm de 2 000—4 000 UI/min, pînă se realizează o doză totală de 300—500 000 UI. Schemele comune de tratament prevăd administrarea de 10 000 UI/min. pe o durată de cel puțin 40 minute.

Eficiența terapiei se exprimă prin dispariția bruscă a durerii toracice, revenirea segmentului ST la linia izoelectrică și apariția „aritmiilor zise de reperfuzie". Obiectivarea reușitei se face prin apariția precoce, în primele 8—15 ore, a vîrfului curbei de eliberare a CPK—MB și prin vizualizarea angiografică.

În continuare, bolnavul va fi tratat în UC cu perfuzie de heparină, nitrați cu acțiune prelungită, blocanți de calciu. Unii autori asociază și medicația antiplachetară: dipiridamol 25—27 mg$\times$3/zi sau aspirină 650 mg/zi sau o asociere dipiridamol 75 mg$\times$3/zi+aspirină 325 mg/zi.

Rezultatele terapiei cu SK depind, în cea mai mare parte, de momentul instituirii terapiei și de doza de SK administrată. Liza trombusului și recanalizarea ating 75—80% cînd terapia se aplică la mai puțin de 4 ore de la începutul simptomelor, iar doza totală de SK este $\geqslant$200 000 UI. Cînd se folosesc doze mai mici, indicele de repermeabilizare nu depășește 69% (Andersen și colab., GISSI, Khaja și colab., Rentrop, Mathey și colab. TIMI Study Group etc.). Rezultatele mai bune, constînd în scăderea

Scanned with OKEN Scanner

notabilă a mortalității au fost observate și în raport cu localizarea infarctului, de tratament beneficiind mai mult bolnavii cu infarct anterior sau cu infarct extensiv și mai puțin bolnavii cu infarct de perete posterior.

Complicațiile mai importante care pot apărea în cursul terapiei cu SK intracoronarian sînt cele hemoragice și aritmiile de reperfuzie. Complicațiile hemoragice, pot fi severe (intracraniene, mediastinale, retroperitoneale sau digestive) dar nu au o incidență peste 2%.

Aritmiile de perfuzie se remarcă în cca 80% din cazuri, în 1/4 din acestea constînd dintr-un ritm idioventricular rapid. Sindromul bradicardie-hipotensiune se poate întîlni în IM posterioare și răspunde de obicei bine la administrarea de atropină.

Deoarece în 15—35% din cazuri se remarcă o retrombozare precoce, care de regulă survine în medie în primele 48 de ore de la tromboliza intracoronariană, mulți autori preferă prelungirea perfuziei cu SK pe un interval de încă 30—60 minute după tromboliză. În continuare se administrează heparină, de la cîteva zile pînă la 2 săptămîni, urmată de antivitamine K pentru o perioadă de 2—3 luni. În prezent se preferă, cînd este cazul, angioplastia coronariană.

S-au publicat numeroase date privind rezultatele terapiei cu SK aplicată intracoronarian, de la cele ale lui Khaja și colab., Leiboff și colab., oarecum puțin încurajatoare (recanalizări în 60% din cazuri, reocluzii frecvente pînă la 33% din cazuri) la cele ale lui Andersen și colab. sau ale Western Washington Randomized Trial, cu rezultate pozitive variind între 70 și 80% din cazuri. Utilizarea urokinazei a condus la un procent mai mare de recanalizări 62—94% (Tennant și colab., Yasuno și colab.).

În prezent, tendința generală este de a părăsi tromboliza intracoronariană în favoarea *trombolizei pe cale venoasă;* aceasta nu necesită practicarea unui cateterism și a unei angiografii imediat la internare, nu necesită o echipă de exploratoniști și de chirurgi la îndemînă în orice moment și nu duce la întîrzierea tratamentului. Metoda propusă de Fletcher în 1959 s-a impus în ultimii ani și pînă în prezent s-a acumulat o bogată experiență („European Cooperative Study Group for Streptokinase treatment in Acute Myocardial Infarction"; „Streptokinase in Acute Myocardial Infarction European Working Party"; „Intravenous Streptokinase in Acute Myocardial Infarction (ISAM) Study Group).

Inițial, tratamentul se începea prin administrarea unui bolus de 25 000 UI și se continua cu o perfuzie pe durată de 24 ore, cu cîte 100 000 UI SK pe oră. Unii autori (Schröder, Spann și colab.) administrează însă doze mari de SK pe durată foarte scurtă. Astfel dozele variază între 500 000 și 1 500 000 UI pe timp de 30—60 minute, cu o rată de recanalizare de peste 50—60%.

Date recente, cum sînt cele prezentate în studiul italian GISSI, realizat pe 11 806 bolnavi cu IMA sînt mai optimiste. Astfel, mortalitatea prin IMA a fost mai redusă la grupul celor care au fost supuși trombolizei i.v. (5 905 bolnavi cu 10,7% decese) față de grupul martor (5 901 bolnavi cu 13% decese); rezultatul a fost cu atît mai bun cu cît tratamentul trombolitic a fost aplicat mai precoce (în prima oră de la declanșarea simptomatologiei).

Scanned with OKEN Scanner

Există un consens în studiile legate de tromboliza i.v. ca aceasta să fie cît mai precoce (<3 ore de la debutul simptomelor) pentru ca eficiența să fie cît mai ridicată. Dar, așa cum reiese din studiul ENIM (Franța), se întîrzie mult pînă la internare, astfel încît administrarea de SK este întîrziată (de la declanșarea simptomelor) în medie cu 9 ore, iar pentru internarea într-un serviciu de cardiologie întîrzierea este de 10,3 ore. Din aceeași anchetă reiese că numai 43% din bolnavi ajung înainte de 4 ore și că numai 37% din aceștia ajung într-un serviciu de cardiologie.

De aici rezultă necesitatea unei educații sanitare în masa mare a publicului și o reorganizare a serviciului de asistență de urgență.

Dacă administrarea i.v. de SK are unele avantaje incontestabile, ea este grevată și de unele dezavantaje, cum ar fi un procent mai mare de reocluzii (33%) și un procent ceva mai mic de recanalizări decît prin administrarea intracoronariană.

SK nu reprezintă un drog ideal pentru realizarea trombolizei coronariene. Pe de o parte ea este antigenică și are un timp de înjumătățire mare și pe de alta generează o stare fibrinolitică sistemică prelungită, de unde posibilitatea unor accidente hemoragice severe și întîrzierea practicării, în caz de urgență, a unui *by-pass* aorto-coronarian. Urokinaza, deși nu este antigenică, este mult mai scumpă și are aceleași avantaje și dezavantaje ca SK. De aici și eforturile care s-au făcut în scopul descoperirii de noi agenți trombolitici, cît mai apropiați de sistemul fibrinolitic uman plasminogen-plasmină.

În conluzie, dat fiind avantajele reale ale terapiei trombolitice și faptul că ea poate fi începută chiar la domiciliul bolnavului, pe baza experienței cîștigate pe grupe mari de bolnavi, s-a impus următoarea codificare:

Tromboliza pe cale intravenoasă se poate realiza cu:

— streptokinază 1 500 000 UI, administrată pe o durată de 30—60 minute;

— urokinază 2 000 000 UI, cu administrare inițială în bolus de 500 000 UI, urmată de restul dozei, în perfuzie, pe o durată de 90 minute;

— rt-PA 100 mg, pe o durată de 180 minute, cu mențiunea că 1/2 din doză trebuie perfuzată în primele 60 minute;

— APSAC 30 U, administrate în 4—5 minute.

Întrucît în medie la aprox. 20% din cazuri se constată reocluzie coronariană cu recidiva IMA ar fi de dorit ca în toate cazurile în care s-a realizat reperfuzia miocardică cu succes să se practice o coronarografie în zilele următoare pentru a selecta pe acei bolnavi care prezintă risc de retrombozare și pentru a se hotărî asupra revascularizării prin *by-pass* aorto-coronarian sau prin angioplastie coronariană.

BETA-BLOCANTELE ÎN INFARCTUL DE MIOCARD

Încă de la descoperirea beta-blocantelor, Balcon și colab. (1966) au încercat să confirme în clinică datele experimentale, după care această nouă clasă de droguri ar diminua modificările ischemice miocardice. Rezultatele au fost negative în condițiile utilizării propranololului per os

Scanned with OKEN Scanner

și la un interval de timp destul de mare față de momentul declanșării simptomelor.

Cercetările privind eficiența propranolului și altor beta-blocante în IMA au fost reluate în anii '70, dar rezultatele au fost contradictorii, fie pentru că nu erau puse la punct metode de apreciere a întinderii și evoluției infarctului, fie că momentul începerii terapiei nu era cel mai potrivit, fie că nu s-a ales calea de administrare cea mai indicată, legată de farmacokinetica drogului, fie din alte condiții metodologice necorespunzătoare (lot prea mic, absența unui grup de control corespunzător).

Utilizînd o metodologie modernă (metoda curbelor de eliberare a KPK-MB și metode vectocardiografice, ecografice, ECG prin mapping, dublu orb, randomizată) cercetarea realizată de Internațional Colaboration Study Group a raportat unele rezultate favorabile obținute prin administrarea i.v. de timolol pînă la 5 ore de la debutul simptomelor la persoane suspecte de un IM.

Tratamentul s-a început cu un bolus de 1 mg de timolol i.v. sau de ser fiziologic, repetat după un interval de 10 minute. În condițiile toleranței hemodinamice, s-a continuat cu o perfuzie cu maleat de timolol, timp de 24 ore, cu o rată de 0,6 mg pe oră. Ritmul perfuzic a fost reglat în funcție de frecvența cardiacă (să nu scadă sub 45/minut) și de cifrele tensionale (să nu scadă sub 100 mmHg pentru TA sistolică). Tratamentul a fost sistat în caz de apariția semnelor clinice și paraclinice de hipoperfuzie periferică.

După terminarea perfuziei s-a trecut la administrarea de timolul per os în doză de 10 mg×2/zi, terapia continuîndu-se pe tot timpul spitalizării.

În studiul multicentric au intrat 144 bolnavi, 73 repartizați pentru terapia cu timolol și 71 pentru grupul placebo. Tratamentul s-a început la 3,4 ore de la debut pentru grupa de timolol și 3,6 ore pentru grupa placebo.

Studiul citat a demonstrat că administrarea i.v. de maleat de timolol nu s-a însoțit de modificări secundare, hemodinamice sau de altă natură care să ducă la sistarea terapiei; dimpotrivă administrarea timololului a dus la diminuarea durerii toracice și a cantității de analgetice necesare precum și reducerea întinderii infarctului, beneficiul fiind de ordinul 20—30%.

Studiile unor autori ca Ryden și colab. (1983), Rossi și colab. (1983), Herlitz și colab. (1983), Hjalmarson și colab. — nu numai că au confirmat aceste date dar au obținut aceleași rezultate încurajatoare privind diminuarea durerii, reducerea incidenței aritmiilor — chiar a aritmiilor severe — reducerea întinderii infarctului. S-a demonstrat că teama inițială de a utiliza beta-blocantele în IMA este nejustificată și că administrarea lor precoce reduce mărimea IMA.

În studiile comparative nu s-au găsit diferențe în rezultate legate de utilizarea de beta-blocante selective sau neselective, nici în ceea ce privește rezultatul de bază, întinderea infarctului, nici în ceea ce privește reducerea aritmiilor ventriculare.

Opie apreciază că terapia cu beta-blocante i.v. este de recomandat oricărui pacient internat în UC, care are mai puțin de 4—6 ore de la debutul IMA și nu are contraindicațiile majore ale utilizării beta-blocan-

Scanned with OKEN Scanner

telor, inclusiv contraindicații hemodinamice (bradicardie marcată, hipotensiune arterială).

Suprimarea bruscă a unui tratament prelungit cu beta-blocante instituit fie pentru angină pectorală, fie după un infarct, poate provoca accidente grave cardiace. Houston și Hodge (1988) au notat, pe un grup de 338 bolnavi, dezvoltarea unui IMA în 15 cazuri precum și 8 morți subite, după suprimarea bruscă a beta-blocantelor.

Beta-blocantele ocupă un loc de frunte nu numai în terapia fazei acute a IM, dar și în terapia post-infarct. Ele au pătruns greu în terapeutică, deoarece între momentul cînd au fost propuse ca agenți farmacologici eficienți și pînă la utilizarea lor largă de azi s-au scurs aproape 10 ani.

Dintre explicațiile acestei rețineri sînt și acelea privind acțiunea depresivă a beta-blocantelor asupra contractilității miocardice. Evident că s-au așteptat, de asemenea, concluziile finale pe încercările clinice care au cuprins peste 16 000 de supraviețuitori postinfarct miocardic. Cercetările clinice s-au efectuat utilizîndu-se 7 beta-blocante: alprenolol, oxprenolol, pindolol, practolol, propranolol, satolol, timolol. Durata testărilor clinice a fost între 9 luni și 6 ani. Concluziile finale ale acestor studii sînt unanim acceptate: terapia cu beta-blocante la persoanele care supraviețuiesc unui IMA, determină o reducere cu circa 25% a mortalității totale, o reducere a mortalității cardio-vasculare, o reducere a morții subite și o reducere a numărului celor care repetă IM.

Date comparabile oferă 2 studii clinice mai importante: studiul norvegian cu timolol și studiul american cu propranolol.

Studiul norvegian efectuat pe 1 884 de subiecți, a fost dublu-orb și randomizat, a comparat efectul timololului cu placebo și s-a realizat pe o perioadă de 33 luni după un IMA. Rezultatele inițiale au arătat că, rata cumulativă de mortalitate a fost cu 39,4% mai mică printre cei 945 subiecți randomizați pentru terapia cu timolol, decît printre cei 939 de subiecți randomizați pentru placebo, iar rata infarctelor nefatale a fost cu 34% mai redusă. Tratamentul a constat în administrarea de maleat de timolol 10 mg×2/zi. Pederson, în unele grupuri de studiu, a conchis că efectul benefic, observat în perioada minimă de observație, s-a menținut și la 6 ani de la IM.

În studiul clinic american au fost luați în cercetare 3 877 subiecți care au supraviețuit unui IMA; s-a utilizat ca betablocant propranololul în doză de 60—80 mg×3/zi, pe o durată medie de 25 luni. Rezultatele au fost mai mult decît încurajatoare și convingătoare: mortalitatea totală s-a redus cu 26%, la fel și cea cardiovasculară, decesul subit a diminuat cu 28%, iar infarctele nefatale cu 16%.

Efectele benefice ale betablocantelor se datoresc acțiunii lor antiaritmice și antiischemice, de unde prelungirea duratei de viață a persoanelor care au avut un IMA. Pentru unele betablocante poate fi importantă și acțiunea de inhibiție a tromboxanilor.

Acțiunea pozitivă se datorește în primul rînd efectului B_1-blocant și reducerea mortalității și reinfarctizărilor este corelată pozitiv cu scăderea frecvenței cardiace. Acest fapt a făcut pe unii să recomande folosirea cu precădere a beta-blocantelor lipsite de activitate simpatico-mi-

Scanned with OKEN Scanner

metică intrinsecă (Atenolol, Metoprolol, Bisoprolol) care exercită o acțiune bradicardizantă mai netă. Pentru a fi utile beta-blocantele vor fi dozate folosind drept criteriu frecvența cardiacă, urmărindu-se a se obține o frecvență de 45—50/min.

Din punct de vedere practic trebuie selectați supraviețuitorii unui IMA care pot beneficia de acest tip de terapie. Nu se va indica terapia cu beta-blocante celor care în cursul IMA au manifestat fenomene de insuficiență cardiacă sau au avut manifestări sugerînd suferința nodului sino-atrial și/sau atrioventricular, au rămas cu hipotensiune arterială, sînt astmatici sau au simptome și semne caracteristice sindromului Raynaud.

Tratamentul cu beta-blocante este indicat la cei care au rămas cu angină post-infarct, sînt și au rămas hipertensivi sau cu tulburări de ritm, în special supraventriculare. Este de preferat ca bolnavii care au făcut tratament cu beta-blocante i.v. pentru reducerea întinderii infarctului să continue tratamentul cu beta-blocante per os.

Pentru persoanele care s-au prezentat spre internare după 4—6 ore de la debutul IMA, este indicat ca terapia cu beta-blocante să înceapă în timpul spitalizării, de regulă la 6—9 zile de la debutul simptomatologiei sugestive. Terapia cu beta-blocante se poate începe însă la 2—3 săptămîni de la debut. Nu s-a remarcat nici un beneficiu atunci cînd tratamentul cu beta-blocante a început la >4 luni de la debut. Problemele duratei terapiei cu beta-blocante post-IM, sînt incomplet precizate. În ultimul timp s-au evidențiat o serie de efecte nedorite ale terapiei de durată cu beta-blocante, cum ar fi scăderea nivelului plasmatic al HDL-colesterolului, creșterea nivelului trigliceridelor, eventualități ce potențează și accelerează procesul de ateroscleroză. Pe de altă parte din unele date statistice (Tayler și colab.) rezultă că efectul benefic al terapiei cu beta-blocante s-ar menține de la 18 luni pînă la 36 luni, după care curbele de mortalitate ar deveni paralele, atît în grupul tratat cît și cel martor. Datele publicate de Pedersen, în studiul norvegian, au arătat însă menținerea efectului benefic al beta-blocantelor pe o perioadă de 6 ani.

Rezultă astfel că în precizarea duratei terapiei cu beta-blocante post-IM se va cîntări raportul beneficiu-risc și în funcție de acesta se va hotărî.

Selecția beta-blocantului nu este nici ea simplă. Unii autori înclină pentru beta-blocantele selective.

În ceea ce ne privește considerăm că cel mai indicat este acel beta-blocant pe care-l cunoaștem și pe care-l știm cel mai bine să-l utilizăm. În cele 2 mari studii de care s-a amintit s-au folosit 2 beta-blocante neselective, timololul și propranololul.

NITROGLICERINA ȘI DERIVAȚII NITRAȚI

În studii atît pe animale cît și în clinica umană, s-a arătat că nitroglicerina și preparatele de nitrați nu numai că ameliorează ischemia miocardică, dar pot și reduce întinderea IMA prin: reducerea nevoilor de O_2 miocardic, scăderea presarcinii, creșterea fluxului sanguin prin colaterale și dirijarea către zonele ischemice, suprimarea spasmului coronarian.

Scanned with OKEN Scanner

Nitroglicerina (NTG) administrată i.v. se dovedește utilă la bolnavii cu IMA normotensivi, cu manifestări fruste sau patente de insuficiență VS. Se începe cu o doză de 10 µg/min, care se poate crește din 10 în 10 minute, pînă la dispariția sau reducerea semnificativă a durerii sau apariția tahicardiei sau scăderea TA sistolice la 100—110 mmHg. De regulă doze pînă la 50 µg/min sînt bine tolerate, neantrenînd nici tahicardie, nici hipotensiune. După 24—48 ore și dacă starea bolnavului se stabilizează, se trece la nitrați per os.

Unii autori au asociat tratamentului trombolitic și NTG intracoronarian.

În formele de IMA și cu TA de 160/100 mmHg sau mai mare și la care durerea ischemică persistă, se poate administra în perfuzie i.v. nitroprusiat de sodiu. Se începe cu o doză de 10 µg/min, doza mărindu-se cu 10 µg la 5—10 minute, pînă ce durerea dispare sau se atenuează și TA sistolică scade la 110—120 mmHg.

REPERFUZIA CHIRURGICALĂ

Reperfuzia chirurgicală prin *by-pass* aorto-coronariană se poate realiza cu caracter de urgență în IMA (vezi capit. „Tratamentul chirurgical al cardiopatiei ischemice").

Rezultatele pontajului aorto-coronarian în IMA sînt încurajatoare: în condițiile unei mortalități operatorii sub 5% se realizează o revascularizare miocardică relativ completă (la bolnavii pluritronculari) și o protecție miocardică eficientă. Dezavantajele metodei țin de faptul că se poate aplica unui număr extrem de limitat de bolnavi și necesită condiții tehnice și logistice cu totul deosebite. Revascularizarea miocardică nu are totdeauna caracter de urgență: adesea își găsește indicația la un important procent de bolnavi, după ce faza acută a IM a trecut, dar bolnavul continuă să fie amenințat de reiterarea infarctului sau alte complicații ce se pot termina prin moarte subită.

ANGIOPLASTIA CORONARIANĂ

Metoda imaginată și introdusă în terapia coronarienilor de Gruntzig în 1977, s-a perfecționat continuu și în 1982 a fost introdusă de Meyer ca metodă de reperfuzie în stadiul acut al IM. Este cunoscut că în 15—35% din cazuri tromboliza coronară este urmată de o retrombozare precoce. Una din cauzele acestor retrombozări o constituie stenozarea importantă a vasului afectat și menținerea cauzelor ce au condus la tromboză. Ca atare utilizarea angioplastiei coronariene apare ca o intervenție logică pentru a reduce posibilitatea de reocluzie și de reinfarctizare. Astfel Hertzler și colab., Holmes și colab., Meyer și colab., au folosit cu succes angioplastia coronariană imediat după realizarea trombolizei. Unii autori au propus angioplastia coronariană ca o terapie inițială a IMA (Hartzler și colab., O'Neil și colab.). În fapt tromboliza și angioplastia coronară sînt metode complementare în terapia IMA (pentru detalii vezi cap. „Cardiologia intervențională").

Scanned with OKEN Scanner

ANTIAGREGANTELE PLACHETARE

În ultimele 2—3 decenii, rolul trombocitelor în aterogeneză, trombogeneză și în producerea ischemiei miocardice, a fost amplu reevaluat. Astfel au fost definite succesiunea evenimentelor care au loc la nivel parietal (vascular) și trombocitar și care conduc la fenomenul de adeziune și apoi de agregare plachetară (fig. 14); de asemenea au fost precizate căile metabolice de formare a tromboxanului A_2 și a prostaciclinei, precum și rolul lor fiziologic (fig. 15, 16).

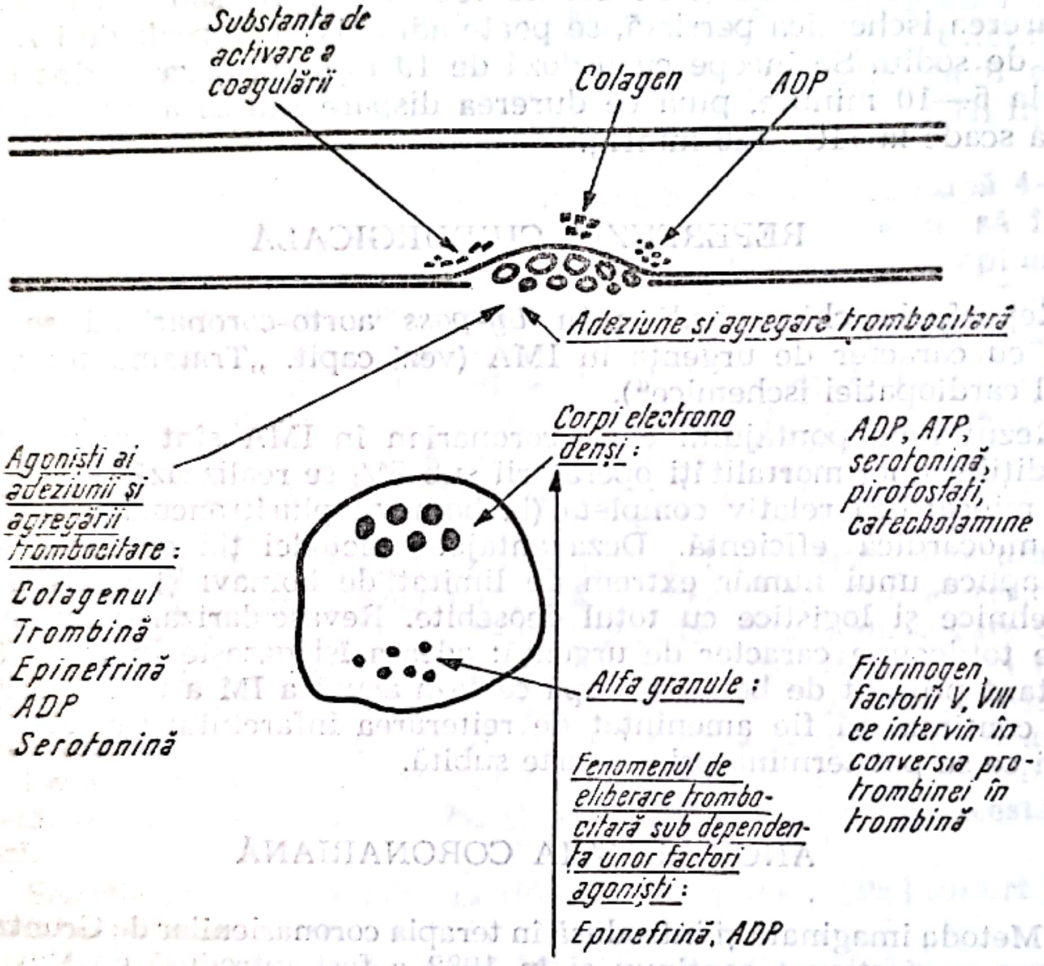


Fig. 14. — Prezentarea schematică a fenomenului de adeziune și agregare trombocitară.

Datele experimentale au permis să se precizeze că cel mai important inhibitor al adeziunii și agregării plachetare este concentrația intracelulară de cAMP care derivă din ATP sub acțiunea adenilciclazei. cAMP sub influența fosfodiesterazei trece în AMP. Adenilciclaza este stimulată de prostaglandinele ce exercită o acțiune inhibitorie asupra plechetelor și anume PGD_2, PGE_1 și PGI_1 (prostaciclină), crescînd astfel concentrația de cAMP. Acesta din urmă mai poate fi crescut de acele droguri care inhibă degradarea sa spre AMP, adică acele droguri care blochează fosfodiesteraza, cum ar fi cafeina, teofilina, dipiridamolul. cAMP inhibă

Scanned with OKEN Scanner

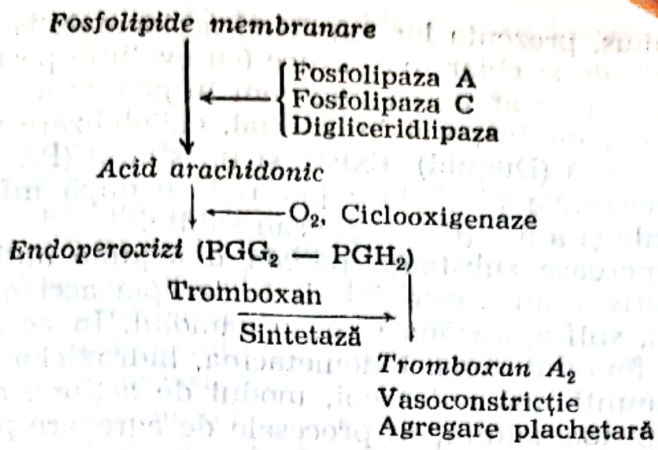


Fig. 15. — Calea metabolică fosfolipide — acid arahidonic — cicloxigenază — endoperoxizi și producerea de tromboxan A_2 sub influența tromboxan-sintetazei.

toate cunoscutele efecte plachetare cum ar fi: aderarea (adezivitatea), modificarea de formă, agregarea și „eliberarea" plachetară.

Rolul patogen al plachetelor este evident, ele intervenind în trombogeneza arterială: în fazele inițiale ele aderă la zona denudată de endoteliu, apoi prin modificarea de formă eliberează o parte din conținutul lor — corpii denși și alfa-granulele și final formează prin agregare trombusul plachetar, stabilizat sub influența trombinei care transformă fibrinogenul în fibrină.

Datele introductive prezentate, justifică utilizarea în terapeutica IMA a unor droguri cu efect antiagregant plachetar. Mai mult, se știe că agregatele plachetare cu un rol patogen, chiar cînd nu ajung la forma-

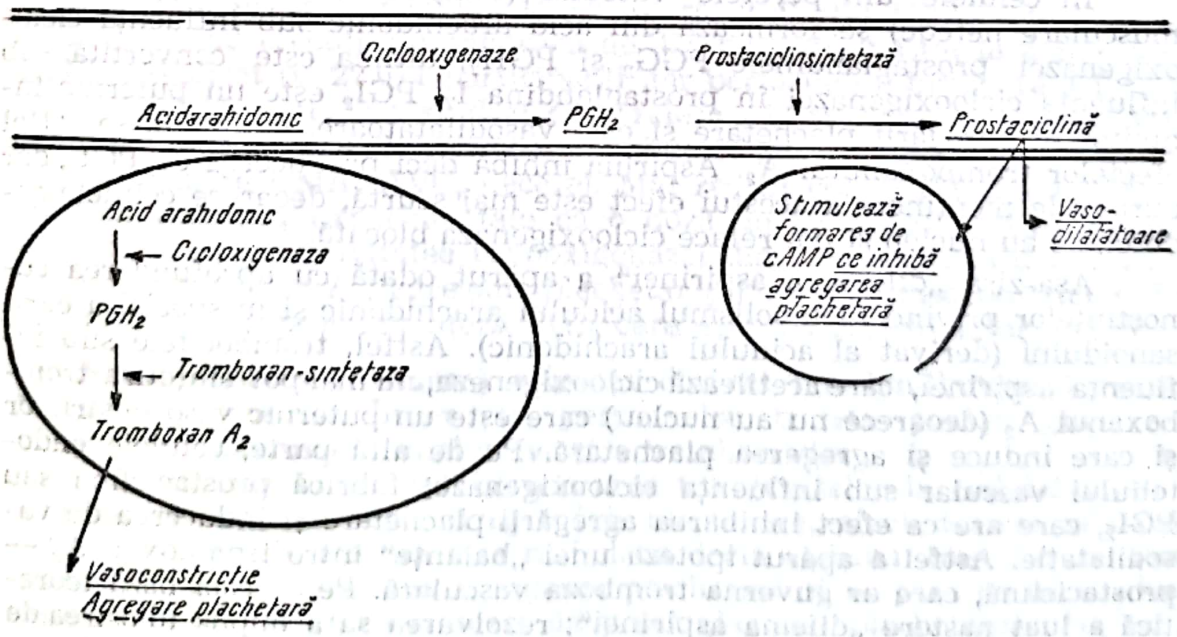


Fig. 16. — Prezentarea schematică a generării de prostaciclină din peretele vascular, de tromboxan A_2 și cAMP trombocitar

Scanned with OKEN Scanner

rea unui trombus, prezența lor explicînd accidentele ischemice tranzitorii retiniene, cerebrale și chiar miocardice (cu evoluție posibilă pînă la IMA). Agregatele plachetare ar putea interveni în geneza aterosclerozei umane, prin încorporarea lor în peretele arterial, endotelizare și transformare în placă fibro-grăsoasă (Duguid). Există și un studiu (PARIS II) care a arătat că antiagregantele plachetare pot reduce după infarct incidența infarctelor neletale și a morților acute sau subite.

Deși numeroase substanțe posedă o acțiune antiagregantă, numai un număr relativ limitat este folosit în terapia accidentelor coronariene acute: aspirina, sulfinpirazona și dipiridamolul. În același scop s-au mai folosit uneori: fenilbutazona, indometacina, hidroxiclorachina, clofibratul.

Se vor aminti mai îndeosebi, modul de acțiune a aspirinei, sulfinpirazonei și dipiridamolului, în procesele de agregare plachetară și trombogeneză.

Aspirina este absorbită rapid la nivelul stomacului și porțiunii superioare a intenstinului, astfel încît concentrația de vîrf plasmatică se realizează rapid, la 15—20 minute după ingestie; este hidrolizată în acid salicilic încă din tractul intestinal ca și în alte țesuturi.

Administrată timp mai îndelungat poate determina ca efect secundar nedorit, eroziuni gastrice, cu expresie clinică variabilă, pînă la hemoragie digestivă superioară.

Aspirina nu are nici un efect asupra aderării plachetelor, în schimb inhibă agregarea acestora ca o consecință a inhibării producerii de tromboxan A_2, prin blocarea ciclooxigenazei (acetilarea sa). Aspirina nu inhibă nici fenomenul de „eliberare".

Inhibarea activității ciclooxigenazei este consecința acetilării acesteia de către aspirină și reprezintă un proces ireversibil care se menține pe toată durata de viață a respectivelor trombocite.

În celulele din peretele vascular (celulele endoteliale și celulele musculare netede) se formează din acid arachidonic sub influența ciclooxigenazei prostaglandinele PGG_2 și PGH_2; ultima este convertită sub influența ciclooxigenazei în prostaglandina I_2. PGI_2 este un puternic inhibitor al agregării plachetare și este vasodilatatoare, opunîndu-se astfel efectelor tromboxanului A_2. Aspirina inhibă deci producerea de PGI_2, dar durata de menținere a acestui efect este mai scurtă, deoarece celulele endoteliale au nucleu și pot reface ciclooxigenaza blocată.

Așa-zisa „dilemă a aspirinei" a apărut odată cu aprofundarea cunoștințelor privind metabolismul acidului arachidonic și în special a eicosanoidului (derivat al acidului arachidonic). Astfel, trombocitele sub influența aspirinei, care acetilează ciclooxigeneza, nu mai pot sintetiza tromboxanul A_2 (deoarece nu au nucleu) care este un puternic vasoconstrictor și care induce și agregarea plachetară. Pe de altă parte, celulele endoteliului vascular sub influența ciclooxigenazei fabrică prostaciclina sau PGI_2, care are ca efect inhibarea agregării plachetare și inducerea de vasodilatație. Astfel a apărut ipoteza unei „balanțe" între tromboxan A_2 — prostaciclină, care ar guverna tromboza vasculară. Pe aceeași bază teoretică a luat naștere „dilema aspirinei"; rezolvarea sa a impus folosirea de doze mai mici de aspirină, care să inhibe ciclooxigenază placheară, dar în măsură mult mai mică pe cea endotelială vasculară, pentru a nu suprima

producerea de prostaciclină. Doza de aspirină care blochează ciclooxigenaza trombocitară este mică, 40—80—120 mg/zi.

Din punct de vedere practic se pare că o doză mică de aspirină (325 mg zilnic) este eficientă în profilaxia bolii arteriale ocluzive cerebrale, coronariene sau periferice.

Aspirina nu influenţează durata de viaţă a trombocitelor, dar în schimb potenţează activitatea dipiridamolului, care are această calitate, în special la persoanele cu proteze valvulare.

Aspirina prelungeşte timpul de sîngerare, iar în doze mai mari prelungeşte şi timpul de protrombină. În fine, salicilatul de sodiu creşte activitatea fibrinolitică a sîngelui, printr-un mecanism incomplet elucidat şi independent, se pare, de sistemul plasminogen-plasmină. Aspirina previne tromboza la o serie de animale de experienţă.

Unii cercetători au semnalat că aspirina ameliorează fluxul sanguin prin reţeaua coronariană colaterală, după ocluzia temporară coronariană la cîine (Capurro şi colab.). Concomitent s-a remarcat şi o activitate antiaritmică, nelegată de activitatea plachetară, ci de o stabilitate electrică ventriculară net îmbunătăţită (Verrier şi colab. citat de Hirsh).

Aspirina s-a utilizat iniţial pentru tratamentul accidentelor coronariene acute în doză de 1—1,5 g/zi; în prezent sînt recomandate doze mai mici 325—500 mg/zi, atît în tratamentul anginei instabile, cît şi al terapiei post IMA.

În studii clinice corect conduse şi după o metodologie adecvată s-a demonstrat că dozele de aspirină între 325 mg şi 1 300 mg/zi au redus riscul de apariţie al unui IMA, cu mai mult de 50%, (Veteran Administration Cooperative Study; Théroux şi colab.). Într-un alt studiu s-a arătat că doza de 160 mg aspirină/zi a redus cu 23% rata de mortalitate în IMA, iar cea de reapariţie a IMA nefatale cu 50%; din acest studiu rezultă că o doză de 160 mg/zi aspirină este eficient atît în tratamentul IMA cît şi pentru profilaxia primară.

Datele cele mai convingătoare au rezultat din studiul realizat pe medici privind efectul administrării de 325 mg aspirină tot la 2 zile. Studiul s-a realizat pe 22 071 participanţi, iar perioada de urmărire a fost în medie de 60,2 luni. Din studiul citat reiese că aspirina a redus cu 44% riscul de apariţie al unui IMA nefatal şi cu 18% apariţia unor evenimente cardiovasculare (IMA, AVC, decese). Mai recent (1990) Fitsche a demonstrat în cercetări experimentale că o doză de 20 mg/zi aspirină inhibă aproape complet activitatea ciclooxigenazei din trombocite şi deci formarea tromboxanului A_2, agregant plachetar puternic şi vasoconstrictor, dar nu influenţează practic sinteza PGI_2 care este un vasodilatator activ.

Sulfinpirazona (Anturan) este un derivat din fenilbutazonă folosit iniţial ca uricosuric. În grupul persoanelor tratate pentru gută, s-a observat prelungirea duratei de viaţă a trombocitelor.

Sulfinpirazona nu inhibă aderarea trombocitelor la endoteliul lezat şi este un slab inhibitor al agregării plachetare, efect datorat inhibării ciclooxigenazei, în măsură însă mai slabă decît aspirina. Unii din metaboliţii sulfinpirazonei inhibă agregarea plachetară şi se pare că acest efect este legat de inhibarea sintezei de prostaglandine plachetare.

Experimental drogul ar avea o acţiune protectoare asupra endoteliului vascular.

Scanned with OKEN Scanner

Ca și aspirina, sulfinpirazona crește fluxul sanguin coronarian colateral, sporind fluxul de sînge prin zona miocardică ischemică (Goldstein și colab.). Totodată, exercită și proprietăți antiaritmice, în experiment acut prin ligatură coronariană.

În prezent sulfinpirazona își găsește indicația: în tratamentul post-IMA, cu scopul reducerii mortalității; la protezații valvulari, pentru a preveni accidentele trombotice cerebrale; în trombozele venoase recidivante; în accidentele cerebrale ischemice tranzitorii. Doza utilă este de 4×200 mg/zi.

Drogul este contraindicat la persoanele cu ulcer gastro-duodenal, la cei cu hepatopatii severe și în caz de sensibilitate la derivații pirazolonici.

Efectele secundare sînt rare, medicamentul fiind bine tolerat. Se impune atenție în administrarea sulfinpirazonei la persoanele cu antecedente renale.

Asocierea cu aspirină poate favoriza sîngerări, în special digestive. La fel în cazul asocierii de Anturan cu antivitamine K, drogul potențînd efectul anticoagulant al acestora din urmă.

Din datele publicate, nu se pot trage concluzii ferme privind eficiența Anturanului în diminuarea cazurilor de deces post IMA. Totuși în 2 studii importante s-a demonstrat o reducere evidentă a reapariției IMA.

Dipiridamolul este un compus pirimidopiramidinic utilizat de aproape 20 de ani ca vasodilatator coronarian. Dipiridamolul, așa cum a arătat Cazenave și colab. (1974), inhibă aderarea trombocitelor la colagen în sistemele statice și în sisteme fluide, atunci cînd există leziuni endoteliale; de asemenea inhibă agregarea plachetară indusă de ADP, ca și eliminarea serotoninei endoplachetare indusă de colagen sau adrenalină.

Activitatea sa este legată de inhibarea fosfodiesterazei plachetare, ceea ce determină o creștere a cAMP, creștere ce reduce nivelul citoplasmatic al Ca^{2+} — cel care modulează atît agregarea plachetară cît și fenomenul de „eliberare" trombocitară.

Dacă inițial s-a crezut că dipiridamolul intervine în sinteza plachetară de prostaglandine, în prezent se acceptă, așa cum a demonstrat Moncada și Korbut, că acționează prin potențarea prostaglandinelor endogene, sinergic cu PGI_2.

Dependent de doză, dipiridamolul are proprietatea de a prelungi timpul de supraviețuire al plachetelor, într-o serie de afecțiuni trombovasculare. În experiment are un efect inhibitor asupra trombozei.

Dipiridamolul nu prelungește timpul de sîngerare. Are efect sinergic cu aspirina, în terapia antitrombotică.

Doza optimă este de 150—200 mg, pentru a se realiza un nivel de 1—3 µmol/litru. În caz de posologie ridicată 200—300 mg/zi se pot produce unele efecte secundare nedorite, cum ar fi: greață, vărsături, diaree, scăderi tensionale (uneori mai importante), cefalee, vertij, bufeuri de căldură, uneori erupții cutanate. În caz de IMA, poate apărea hipotensiune, pînă la colaps, în caz de doze inadecvate. Valoarea terapeutică a dipiridamolului nu este unanim acceptată, deși folosirea lui se face pe o scară largă.

Scanned with OKEN Scanner

Eficiența dipiridamolului în tratamentul post IM pare a fi extrem de limitată; unele rezultate au fost obținute după angioplastie coronară, în prevenirea accidentelor tromboembolice la protezați și în transplantul renal.

TRATAMENTUL COMPLICAȚIILOR INFARCTULUI MIOCARDIC ACUT

TRATAMENTUL IMA COMPLICAT DE INSUFICIENȚĂ CARDIACĂ

Repaosul la pat obligator, va fi mai prelungit. Un tratament cu anticoagulante, de lungă durată este recomandabil la acești bolnavi cu risc crescut de complicații tromboembolice. Tratamentul se începe cu heparină și se continuă cu antivitamine K.

Oxigenoterapia își găsește justificarea, dat fiind rolul negativ al hipoxemiei în insuficiența cardiacă. Oxigenul se va administra prin sondă intranazală cu un debit de 6 l/min.

În insuficiența cardiacă din IMA, o măsură importantă se referă la ameliorarea contractilității miocardice, care se poate realiza în primul rînd prin *glicozizii digitalici*. Întrebuințarea digitalicelor în tratamentul insuficienței cardiace din IMA a ridicat însă și ridică numeroase probleme.

Astfel, se știe că digitala pe cordul sănătos, determină o creștere a contractilității miocardice și o creștere a consumului de O_2. Aceste efecte pe cordul cu infarct ar avea ca urmare o creștere a zonei de infarct prin sporirea consumului de O_2, dar și o reducere în același timp a întinderii infarctului prin ameliorarea perfuziei miocardice, ca urmare a diminuării volumului inimii și a tensiunii parietale. Creșterea contractilității miocardice ar putea avea totuși efecte nedorite, întrucît ea survine pe un cord stimulat la maximum prin catecolaminele eliberate în perioada hiperacută a IM, de unde posibilitatea apariției unor aritmii severe. Se pare că efectele toxice digitalice în cazul IMA ar apărea la doze mai mici, decît în mod obișnuit și în special în primele 30—60 minute ale instalării IM, perioadă în care instabilitatea electrică este foarte mare, stimularea catecolaminică este maximă și cînd există o hipokaliemie marcată.

Reținerea față de tratamentul cu glucozizi tonicardiaci ținea în trecut și de teama că ameliorarea contractilității miocardice ar putea fi o cauză de ruptură cardiacă în IMA. În prezent această reținere ar fi condiționată de creșterea efectului toxic digitalic pe un cord stimulat la maximum de catecolamine și de posibilitatea apariției unor aritmii severe, grave. În fine, reținerea în cazul tratamentului cronic cu digitală la cei cu insuficiență cardiacă și cu IM în antecedente sau cu antecedente de cardiopatie ischemică cronică (angină pectorală) ar ține de o rată de mortalitate mai mare la cei cu tratament digitalic, decît fără acest drog.

În ceea ce ne privește, după o experiență de peste 4 decenii, recomandăm tratament digitalic în IMA, atunci cînd există insuficiența cardiacă sau aritmii care necesită acest drog; digitala în doze adecvate nu este mai periculoasă decît alte medicamente, nu generează, cu frecvență

Scanned with OKEN Scanner

crescută, aritmii severe și nu determină o rată crescută de mortalitate. Preferăm să administrăm, Cedilanid cîte 1/2 fiolă i.v. la 12 sau 8 ore, sau Digoxină 1/2 fiolă i.v. la 12 ore, cît timp alura ventriculară este rapidă; ulterior digitalizarea o prescriem per oral, de preferință cu preparate de digoxină în doze zilnice. Același punct de vedere îl împărtășim și în cazul tratamentului cronic digitalic, la cei care au avut un IM în antecedente, sau sînt anginoși cunoscuți. Considerăm că la baza unor aritmii, uneori severe, sau a ratei mai crescute de mortalitate în IMA tratat cu digitală stau severitatea și mărimea infarctului.

În insuficiența cardiacă acută din IMA, mai ales cînd nu se însoțește de tahiaritmii atriale, se poate folosi ca alternativă la tratamentul digitalic, dopamina și/sau dobutamina.

Dopamina, precursor al norepinefrinei, în doze mici, 2,5—5 μg/kg/min. exercită un efect inotrop pozitiv (favorizează prin β_1-stimulare eliberarea de norepinefrină din miocard) și vasodilatator (prin receptori dopaminergici) în patul vascular mezenteric și renal. În doze mai mari produce o vasoconstricție prin alfa-stimulare.

Dobutamina are efect inotrop pozitiv, fiind utilă mai ales în insuficiența cardiacă cu debit cardiac scăzut. Acționează prin stimularea beta-receptorilor adrenergici din miocard, nefiind dependentă de norepinefrina endogenă. Concomitent realizează o scădere moderată a rezistențelor vasculare periferice. Doza de dobutamină variază între 2,5—15 μg/kg/min. Dobutamina crește perfuzia renală numai în măsura în care crește debitul cardiac.

Există tendință la unii cercetători de a combina cele 2 droguri (Richard și colab.) în caz de insuficiență cardiacă, șoc cardiogen și IMA, fără a se depăși pe cît posibil doza de 2,5 μg/kg/min. dopamină, în scopul de a folosi efectul său favorabil asupra perfuziei renale.

Reducerea presarcinii reprezintă una din metodele terapeutice larg utilizată și în tratamentul insuficienței cardiace din IMA.

Diureticele administrate i.v. diminuă presarcina, reduc presiunea capilară pulmonară, reduc volumul telediastolic ventricular stîng, scad tensiunea parietală ventriculară și astfel pot ameliora contractilitatea VS.

Furosemidul, în doză de 40 mg i.v. este diureticul cel mai folosit; doza se poate repeta la interval de 4—6 ore. El scade congestia pulmonară și realizează o reducere importantă a presiunii capilare pulmonară, la 15 minute de la administrare, printr-un efect direct asupra sistemului vascular (mai ales venodilatație) și ulterior prin efect diuretic.

Limitele tratamentului diuretic în IMA rezultă din posibilitatea reducerii prea importante a presiunii de umplere (în special a presiunii telediastolice VS) și scăderea debitului cardiac. Se știe că în IMA trebuie să existe o presiune de umplere ventriculară stîngă, de cel puțin 18 mmHg (cu o presiune capilară pulmonară între 15—18 mmHg) pentru a menține un debit cardiac convenabil. După expresia fericită a unui clinician trebuie „să obținem o presiune capilară pulmonară care să corespundă la maximum de performanță cardiacă și la minimum de congestie pulmonară".

De aceea, mulți cercetători recomandă monitorizarea presiunii capilare pulmonare și menținerea acesteia între 15 și 18 mmHg, ca un ele-

Scanned with OKEN Scanner

ment esențial în conducerea unui tratament eficient cu diuretice în insuficiența cardiacă din cursul IMA.

Din experiența personală rezultă că tratamentul cu diuretice este util în formele ușoare de insuficiență ventriculară stîngă ce complică IMA, care de altfel sînt pasagere și dispar după 1—2 săptămîni de la apariția simptomelor. În formele moderat-severe, tratamentul diuretic este util numai în ceea ce privește ameliorarea congestiei pulmonare, dar performanța VS rămîne practic neinfluențată. În unele cazuri asocierea cu un glicozid tonicardiac este utilă.

Tratamentul insuficienței cardiace cu vasodilatatoare permite o scădere a rezistenței periferice (scăderea postsarcinei) și deci o creștere a volumului bătaie, iar prin mărirea rezervorului venos produce o scădere a presiunilor de umplere din VD și VS (scăderea presarcinei), cu o diminuare a tensiunii parietale diastolice. Vasodilatatoarele produc astfel o scădere a consumului miocardic de O_2, cu ameliorarea volumului bătaie, precum și o creștere a perfuziei coronariene.

Nitroglicerina și compușii înrudiți sînt agenți farmacologici vasodilatatori, care acționează asupra mușchiului neted din peretele vascular, predominant pe sistemul venos. Ca atare, efectul său se exercită asupra presarcinii, diminuînd întoarcerea venoasă, scăzînd presiunea capilară pulmonară și ameliorînd astfel presiunea de umplere VS.

Se recomandă administrarea sa în perfuzie venoasă, în doză inițială de 10μg/min, doza putîndu-se crește din 5 în 5 minute, pînă la doza maximă de 100 μg/min. Perfuzia i.v. se utilizează 24—72 ore, după care se pot folosi alte forme de nitrați (unguent, nitrați cu acțiune prelungită).

Reglarea post-sarcinii. Se știe că există o relație inversă între volumul ejectat de cord și rezistența la ejecție. În acest sens s-a încercat ameliorarea performanței cardiace prin scăderea post-sarcinii, mai ales în unele insuficiențe cardiace care răspund greu prin metodele clasice.

Tratamentul vasodilatator al insuficienței cardiace din cursul IMA impune monitorizarea hemodinamică (TA, DC, presiunea capilară pulmonară), deoarece o scădere a presiunii arteriale diastolice sub 60 mmHg și a presiunii capilare pulmonare sub 14—18 mmHg, compromite perfuzia coronariană și performanța VS (care necesită o presiune de umplere de cel puțin 18 mmHg). Se preferă droguri care au o durată de acțiune scurtă și administrare i.v., putîndu-se astfel ajusta dozele mai ușor, după necesități și datele hemodinamice. Odată ameliorate condițiile hemodinamice se poate continua tratamentul cu o medicație vasodilatatoare pe oral.

Nitroprusiatul de sodiu este un vasodilatator cu efect de scurtă durată, care acționează direct asupra mușchiului neted din peretele vascular, atît din artere cît și din vene. În cazul insuficienței ventriculare stîngi din cursul IMA produce o ameliorare netă a performanței VS, cu creșterea debitului cardiac și o diminuare marcată a congestiei pulmonare.

Drogul se folosește în perfuzie i.v. în doză de 0,5 μg/kg/min. doza ajustîndu-se din 5 în 5 minute, pînă la obținerea efectului scontat, dar fără a depăși 8 μg/kg/min.

Se poate încerca tratamentul insuficienței VS din cursul IMA, în special la pacienții hipertensivi la care se mențin cifre tensionale crescute, cu hidralazină per os sau cu prazosin. Pentru hidralazină se utilizează,

Scanned with OKEN Scanner

cu prudență doze de 50 mg×2—3/zi; în cursul administrării este posibilă apariția unor accese anginoase.

Prazosinul — medicament cu acțiune blocantă pe receptori α_1 adrenergici, produce vasodilatație atît pe sectorul arteriolar cît și pe cel venos. Doza optimă trebuie tatonată și este de 2—10 mg×2/24 ore. Prazosinul este mai puțin utilizat în prezent decît inhibitorii enzimei de conversie (captopril, enalapril).

Insuficiența cardiacă progresivă este poate eventualitatea cea mai comună, remarcată la peste 1/3 din cei cu un infarct miocardic în antecedente.

Evoluția acestei forme de insuficiență cardiacă este severă și adesea agravată de manifestări TE.

Tratamentul este asemănător cu cel al insuficienței cardiace refractare. În general, răspunsul este din ce în ce mai puțin favorabil la tratamentul digitalo-diuretic.

Se poate încerca medicația vaso-dilatatoare, cu hidralazină per os 50 mg×3/24 ore, asociată la medicația diuretică (spironolactonă 50 mg×4/24 ore+furosemid 40 mg). Dacă nu se obține răspunsul dorit se poate înlocui hidralazina cu prozasin în doze crescînd 0,5—1 mg×3 pînă la 20 mg/24 ore sau inhibitori ai enzimei de conversie (captoprilul în doze de 12,5 mg×2—3/24 ore).

Foarte adesea, insuficiența cardiacă progresivă secundară unui IMA este din ce în ce mai puțin sensibilă la tratamentul medical.

TRATAMENTUL ȘOCULUI CARDIOGEN

Tratamentul șocului cardiogen din cursul infarctului de miocard acut se bazează, în principal, pe datele de fiziopatologie (vezi și cap. „Șocul cardiogen" din tratat).

Pe baza experienței de pînă în prezent, se acceptă următoarea conduită terapeutică în șocul cardiogen:

1. Inserarea unui cateter Swan-Ganz, în vederea monitorizării hemodinamice (presiunea venoasă centrală, presiunea arterială pulmonară, presiunea capilară pulmonară).
2. Oxigenoterapie, inițial cu mască apoi, cu sondă intranazală.
3. Perfuzarea în caz de hipotensiune marcată, a unei soluții de ser fiziologic sau dextran cu greutate moleculară mică, sau soluție de albumină 5% (150—250 ml). Administrarea de fluide este cu atît mai indicată cu cît există o presiune capilară pulmonară sub 15 mmHg. Administrarea perfuziei se face într-un ritm mai susținut, urmărind presiunea capilară pulmonară.
4. Susținerea circulației prin introducerea balonului de contrapulsie intraaortică (cînd există posibiltatea tehnică).
5. Combaterea durerii, prin administrarea de morfină (2—4 mg×4/24 ore). Se poate asocia atropina, mai ales în cazuri de vagotonie și bradiaritmie importantă.
6. Se va încerca creșterea TA prin administrarea unei perfuzii de dopamină sau dobutamină. Există tendința de a se perfuza cele 2 droguri asociate, situație în care se însumează efectele și se scad dozele eficace, pentru fiecare din droguri — în general pînă la 7—5 μg/kg/min.

Scanned with OKEN Scanner

din fiecare drog). Administrate izolat, dozele pentru dopamină sînt de 5—15 µg/kg/min., iar pentru dobutamină de 2—30 µg/kg/min.

7. În lipsa dopaminei sau a dobutaminei, se poate folosi cu grijă, norepinefrina (Norartrinal). Perfuzia se începe cu o doză de 4 mg norepinefrină în 250 ml soluţie glucozată 5%, rata de perfuzie fiind de 0,1 µg/kg/min.

8. Cînd tehnic şi organizatoric este posibil, se va asocia terapie trombolitică.

9. Digitalicele sînt indicate numai în prezenţa unor tahiaritmii severe supraventriculare.

10. În cazul şocului cardiogen, urmare a unui infarct cu extindere la ventriculul drept, se va perfuza i.v. ser fiziologic sau albumină 250 ml, atunci cînd presiunea capilară pulmonară este sub 15 mmHg. De asemenea se va folosi perfuzia de dopamină sau dobutamină şi suportul circulaţiei cu balon intraaortic.

11. În unele stări de şoc în cursul IMA, consecinţă a complicaţiilor mecanice ale IMA (ruptură de sept, ruptură de pilier cu insuficienţă mitrală severă) este indicată intervenţia chirurgicală. Aplicarea asistenţei mecanice cu contrapulsaţie prin balon intraaortic se poate dovedi benefică, ea fiind considerată ca o „tehnică de deşocare", care prepară bolnavul în vederea reparării chirurgicale.

12. În fine, în unele rupturi de cord, în special cînd tamponada cardiacă nu se dovedeşte mortală şi în care revărsatul pericardic hemoragic este cloazonat, se poate tenta o intervenţie chirurgicală.

Exereza miocardului infarctat este încă grevată de o mortalitate mare, dar trebuie ţinut seama că este vorba de situaţii disperate, ce conduc constant la deces, fără o tentativă de intervenţie chirurgicală.

TRATAMENTUL COMPLICAŢIILOR ARITMICE ALE IMA

În tabelul VII sînt consemnate principalele tulburări de ritm şi de conducere care complică IMA şi atitudinea terapeutică comună.

Bradicardia sinusală nu impune tratament special, decît dacă este marcată şi rău tolerată (hipotensiune arterială, manifestări neurologice). Atropina rămîne drogul de elecţie (0,25—0,50 mg, care se pot repeta la 3—5 minute, fără a depăşi doza totală de 1,5—2 mg). Numai în situaţii excepţionale bradicardia sinusală poate impune introducerea unei sonde stimulatoare endocavitare temporare.

Unii bolnavi pot prezenta bradicardie excesivă ca o consecinţă a unui bloc sino-atrial sau a unui sindrom de disfuncţie a nodului sinusal. În astfel de situaţii şi mai ales cînd terapia cu atropină i.v. este ineficientă, este indicată implantarea unui stimulator temporar sau definitiv.

Blocurile atrio-ventriculare. *Blocul de gradul I*, de cele mai multe ori, nu impune nici o măsură terapeutică, în afara unei urmăriri atente.

Blocul de gradul II tip Luciani-Wenckebach sau Möebitz I este necesar a fi atent monitorizat. De regulă nu progresează spre un grad mai avansat de bloc şi nu impune vreo măsură terapeutică specială.

Scanned with OKEN Scanner

Tabelul VII

Tratamentul tulburărilor de ritm şi de conducere în IMA

	Bradicardii supraventriculare
Bradicardia sinusală	Atropină i.v. (0,25—0,50 mg), doză ce se repetă după 3—5 minute, fără a depăşi doza maximă de 1,5—2 mg.
Blocul sino-atrial *Paralizia sinusală*	Cînd manifestările clinice sînt marcate se recomandă inserţia unei sonde de electrostimulare atrială.
	Blocurile atrio-ventriculare
Blocul de gr. I	Nu necesită tratament. În caz de bradicardie importantă atropină i.v.
Blocul de gr. II — Möebitz I (Wanckebach)	De cele mai multe ori nu necesită tratament. Dacă ritmul cardiac este rar, poate impune inserţia unui *pacemaker.*
— Möebitz II	În general se recomandă inserţia unui *pacemaker à demande.*
Blocul de gr. III (Blocul complet A—V)	Impune implantarea unui *pacemaker.*
	Tulburările de ritm supraventriculare
Tahicardia sinusală	Terapie variabilă în funcţie de substratul acesteia: prin hiperreactivitate simpatică, calmarea durerii (morfină), diminuarea sau suprimarea anxietăţii (beta-blocante, hidroxizin); prin insuficienţă VS: diuretice, digoxină.
Extrasistole atriale	Nu necesită tratament. Se indică chinidina cînd sînt frecvente şi premergătoare tahiaritmiilor supraventriculare.
Fibrilaţia atrială	Medicaţie de primă intenţie — glicozizi digitalici; uneori se asociază cu beta-blocante. În cazuri refractare defibrilare electrică. Adesea recăderi: se încearcă menţinerea RS cu chinidină.
Flutter-ul atrial	Aceeaşi conduită ca şi în FA. În cazuri refractare pacing atrial cu o cadenţă ⩾300/min.
Tahicardia atrială (tip Bouveret)	Iniţial se vor practica manevrele vagale. În caz de insucces Verapamil i.v. 5—10 mg sau Cedilanid 0,04 mg, sau Digoxin 0,5 mg i.v. Cînd se consideră că este consecinţa supradozajului digitalic se vor utiliza propranolol i.v., săruri de K+, difenilhidantoină 100—300 mg i.v.
Ritmuri joncţionale accelerate	Cînd sînt bine tolerate nici o medicaţie. Cînd sînt rău tolerate impun pacing secvenţial atrio-ventricular.

Scanned with OKEN Scanner

Tabelul VII (continuare)

Tulburările de ritm ventricular

Extrasistolele ventriculare	— Nu toate au aceeaşi semnificaţie dar toate trebuie tratate. Ca primă intenţie xilina 75—100 mg i.v. sub formă de bolus: 1/2 din această doză se poate repeta după 10—20 minute. Apoi o perfuzie cu rată de 2 mg/min. — Cînd ritmul este sinusal şi rapid şi sînt prezente EV ventriculare, este util propranololul. — Se mai poate utiliza: procainamida i.v. 1—2 mg/kilocorp în bolus, urmată de perfuzie 20—80 µg/min, fără a depăşi 1 000 mg/24 ore; chinidină 0,20 g × 3—5 ori/24 ore; difenilhidantoină 100—150 mg i.v., doză ce se poate repeta de 5—6 ori în 24 ore.
Ritmul idioventricular accelerat	Cînd este bine tolerat nici o medicaţie.
Tahicardia ventriculară	Ca primă intenţie lovirea repetată cu pumnul în piept. Dacă este rău tolerată, cu scădere tensională marcată, şoc electric. De regulă administrarea de xilină, mai ales cînd se asociază ES ventriculare, sau de procainamidă. În cazuri rezistente, *„overdrive pacing"*.
Fibrilaţia ventriculară	Defibrilare electrică. În lipsa defibrilatorului — masaj cardiac extern, respiraţie artificială, tosilat de butiliu i.v., 5 mg/kilocorp, doză ce se poate repeta după 20 minute.

Blocul tip Möebitz II, are frecvent tendinţa de a progresa spre un bloc complet AV; în cazul unui IMA anterior este indicată implantarea unui *pacemaker à demande*. Cînd IMA are localizare posterioară, blocul regresează adesea sub tratament medical.

Blocul de gradul III (blocul complet AV) este uneori bine tolerat dar majoritatea bolnavilor au tulburări de la ameţeli, cefalee, la crize sincopale sau crize Adam-Stokes. Practic în toate cazurile este indicată implantarea unui *pacemaker*, indiferent dacă există sau nu o tulburare hemodinamică.

Blocul intraventricular. În peste 1/2 din cazuri blocul de ramură dreaptă sau stîngă este preexistent IMA, dar cînd este recent, poate progresa spre un bloc complet AV.

În funcţie de importanţa tulburărilor hemidinamice, ca şi în funcţie de necesitatea administrării unor droguri (glicozizi digitalici) se va judeca oportunitatea introducerii unei sonde endocavitare pentru *pacing*.

TRATAMENTUL TAHICARDIILOR SUPRAVENTRICULARE

Tahicardia sinusală. Tratamentul său este în funcţie de mecanismele etiopatogenice ce o generează. În caz de hiperactivitate simpatică, se vor trata factorii care o generează: durerea, anxietatea (de exemplu

Scanned with OKEN Scanner

administrarea de morfină, hidroxizin, diazepam). Uneori sînt necesare doze mici de beta-blocant, de ex. propranolol 10—20 mg×2—3 ori/zi.

Tahicardia sinusală poate fi însă expresia unei insuficiențe ventriculare stîngi sau unei alte complicații a IMA.

Extrasistolele atriale cînd sînt rare și asimptomatice nu necesită o terapie specială. Cînd sînt frecvente pot anunța o tahiaritmie supraventriculară; în acest caz este necesară administrarea de chinidină 0,20 g×3—4/24 ore sau de verapamil 80 mg×2—3/24 ore.

Fibrilația atrială și flutterul atrial beneficiază de indicațiile terapeutice clasice. Glicozizii digitalici reprezintă medicația de primă intenție. Se preferă administrarea i.v. de Cedilanid 0,2 mg la 8 ore sau 0,4 mg la 12 ore sau digoxină i.v., 0,25—0,50 mg/zi, doza ajustîndu-se în funcție de alura ventriculară. Mulți autori recomandă administrarea de propranolol i.v. cîte 1 mg la 8 sau 12 ore, urmărindu-se cu atenție TA și funcția VS.

În cazuri refractare la tratamentul medicamentos și uneori în urgență, se utilizează șocul electric extern, folosindu-se energii scăzute 25—100 Wați. Din nefericire multe din aceste cazuri se dovedesc refractare și la cardioversie.

Tahicardia atrială (TPSV) răspunde de multe ori la manevrele vagale, sau la administrarea de glicozizi digitalici (adesea cele 2 tehnici combinîndu-se). Verapamilul i.v. 5—10 mg este eficace în marea majoritate a cazurilor. Rareori se poate încerca propranololul i.v., mai ales în cazurile cînd se bănuiește un supradozaj digitalic.

În ritmurile joncționale accelerate, de multe ori se impune *pacingul* atrio-ventricular secvențial, mai ales că ritmul rapid produce deteriorare hemodinamică în scurt timp de la declanșarea sa.

TULBURĂRILE DE RITM VENTRICULARE

Extrasistolele ventriculare, întîlnite la peste 90% din cazurile de IMA, chiar dacă nu îmbracă caracterul unor ES zise „de alarmă" necesită tratament. ES ventriculare încadrate în „aritmii de alarmă" sînt cele din clasele 4 și 5 după clasificarea Lown (repetitive, cuplate, în salve, cu fenomen R/T).

Tratamentul lor constă în administrarea i.v., în bolus, de xilină (lidocaină) 1—2 mg/kilocorp; doza se poate repeta după 5—10 minute. Apoi se continuă prin administrarea xilinei în perfuzie 2—4 mg/min. Uneori xilina se arată mai puțin eficientă, datorită faptului că ES ventriculare sînt mai mult consecința unor mecanisme de reintrare și mai puțin prin automatism crescut, deși drogul diminuă și conducerea intraventriculară și automatismul, dar în grade diferite.

Cînd ES ventriculare se asociază și unei frecvențe cardiace crescute, este foarte posibil să existe și o hiperactivitate simpatică; ES ventriculare în acest caz pot beneficia și de un beta-blocant (ex. propranolol i.v. 1 mg, repetat la 6 sau 8 ore).

Scanned with OKEN Scanner

În caz de eficiență terapeutică scăzută se poate apela la procainamidă; inițial se administrează i.v., în timp de 5—6 minute, o doză de 1—2 mg/kg (100—150 mg), apoi doza se poate repeta și continua cu o perfuzie i.v. la o rată de 20—80 µg/kg/min. Doza totală nu trebuie să depășească 1 000 mg. Tratamentul se poate continua cu procainamidă per os, 250 mg×4—6 ori/zi.

Difenilhidantoina a fost încercată în unele forme de ES ventriculare, în doză de 100—150 mg administrată i.v. în 5—10 minute; doza se poate repeta de 5—6 ori în 24 ore. Este indicată mai ales în IMA sub tratament cronic digitalic, luîndu-se în considerație și eventualul rol al digitalei în generarea tulburărilor de ritm.

De asemenea sînt utile în tratamentul ES ventriculare numeroase antiaritmice ca de exemplu chinidina, amiodarona, flecainida, propafenona. Într-un studiu recent (Studiul CAST), s-a arătat că unele antiaritmice din clasa I c (flecainida, encainida) ar putea crește riscul de moarte subită și de aceea ele nu trebuie folosite la bolnavii cu IMA cu aritmii ușoare și medii asimptomatice, dar pot fi administrate în extrasistolele VS grave care amenință viața.

Nu opiniem pentru administrarea profilactivă de xilină în cursul IMA, la bolnavii internați într-o UC, avînd în vedere posibilitatea detecției rapide a aritmiei și tratamentul său eficient.

Ritmul idioventricular accelerat, de obicei asimptomatic, nu necesită tratament specific. Cînd pe fondul de ritm idioventricular, mai mult sau mai puțin bine tolerat, apar ES ventriculare frecvente, sau chiar scurte lambouri de TV, este indicată administrarea de xilină (lidocainã).

Tahicardia ventriculară. În caz de TV bine tolerată, în TV cu ritm acceptabil și cu modificări hemodinamice modeste, sau în caz de TV exprimată numai sub forma unor lambouri de scurtă durată, se recomandă administrarea de xilină (lidocainã) conform schemei de terapie a ES ventriculare. Se mai pot utiliza: procainamida în perfuzie, nedepășindu-se doza totală de 1 000 mg/24 ore; ajmalina sub formă de bolus i.v., în doză de 50 mg, doză ce se poate repeta fără a se depăși doza totală de 250 mg/24 ore; disopyramida per os, 100—150 mg la 6 ore; tosilatul de bretiliu 300—600 mg i.v.; amiodarona, cu o doză de încărcare de 1 000—2 000 mg în 4—6 zile urmată de o doză de întreținere de 300—400 mg/zi.

În formele recidivante și rezistente la agenții farmacologici, se recomandă *„overdrive pacing-ul"* pentru a suprima activitatea ectopică. Metoda nu este fără risc, deoarece este posibil, prin stimularea unui miocard ischemic și vulnerabil, să se declanșeze o FV.

În cazuri disperate, s-a recurs și la infartectomie, cu riscuri extrem de mari, dar cu rezultate spectaculoase.

Fibrilația ventriculară nu cunoaște decît o singură abordare terapeutică — șocul electric, cu o intensitate de 200—300 Wați. În lipsa defibrilatorului, masajul cardiac, respirație artificială și tosilatul de bretiliu i.v. 300—600 mg pot fi uneori utile.

Scanned with OKEN Scanner

COMBATEREA FACTORILOR DE RISC

Pe lîngă intervenţiile ce se adresează infarctului în perioada sa acută şi complicaţiilor sale, tratamentul include şi combaterea factorilor de risc (ce-şi păstrează influenţa nocivă chiar şi după tratamentul chirurgical), prin măsuri ce contribuie la profilaxia secundară a bolii, aplicate timp mai îndelungat, cu rezultate bune, îndeosebi pentru bolnavii cu „risc redus".

Astfel, Kallio, în studiul său finlandez, a arătat că printr-o intervenţie de combatere a principalilor factori de risc (fumat, hiperlipidemie, hipertensiune, sedentarism), s-a obţinut după 3 ani o îmbunătăţire a prognosticului cu aproape 50%, care însă nu a persistat cînd factorii de risc nu au mai fost combătuţi.

În acest cadru se întreprind mai multe acţiuni:

— **Suprimarea fumatului** constituie cea mai importantă măsură de profilaxie secundară. Daly L. E. şi colab. (1983) au arătat că mortalitatea cumulativă înregistrată timp de 15 ani după un accident coronarian a fost de 37% la bolnavii care au suprimat tutunul, faţă de 80% la cei care au continuat să fumeze; după 9 ani însă riscul fostului fumător scade chiar sub riscul unei persoane care nu a fumat niciodată.

— **Scăderea hipercolesterolemiei şi a hipertrigliceridemiei** reprezintă o altă măsură de profilaxie secundară, confirmată şi prin studii de angiografie care au arătat că prin scăderea nivelului LDL şi creşterea HDL se întîrzie progresiunea sclerozei coronariene (Arntzenius A. C. şi colab., 1985). În general fundamentarea tratamentului unei hiperlipidemii nu se face pe baza clasificării hiperlipidemiilor după Fredrickson, ci pe determinarea LDL, HDL, a trigliceridelor şi pe diferenţierea între o hiperlipidemie primară şi una secundară.

Tratamentul hiperlipidemiei (cînd acesta există) trebuie să înceapă la scurt timp după infarct, deoarece în fazele avansate ale sclerozei coronariene el nu mai este benefic. Principiile tratamentului constau în normalizare ponderală şi regim alimentar, care după indicaţiile AHA (American Heart Association) comportă trei trepte de severitate (tabelul VIII).

Tabelul VIII

Tratamentul dietetic în trepte al hipercolesterolemiei după indicaţiile American Heart Association (1984)

Treapta	I	II	III
*Grăsimi %	30	25	20
*Hidrocarbonate %	55	60	65
*Proteine %	15	15	15
Colesterol (mg)	300	200—250	100—150
**Raport P/S	1	1	1—2

* Procent din totalul de calorii ingerate.
** Raport între acizii graşi polinesaturaţi şi acizii graşi saturaţi.

Scanned with OKEN Scanner

Dacă nici după treapta a III-a de regim nu se obține o scădere semnificativă a colesterolului sub valorile ce comportă risc crescut (>200—220 mg/dl pentru 20—29 ani, 220—240 mg/dl pentru 30—39 ani și 240—260 mg/dl peste 40 de ani), este indicată asocierea la regimul dietetic a unui tratament medicamentos.

Din multiplele hipocolesterolemiante existente unele, cum sînt schimbătorii de ioni (colestiramină, colestipol) și acidul nicotinic, sînt adesea rău tolerate. Probucolul produce o scădere nedorită a HDL, clofibratul și derivații săi sînt indicați mai mult în disbetalipoproteinemia familială (tip III), iar noii fibrați (etofibratul-Lipo-Merz, bezafibratul-Cedur, fenofibratul-Lipanthyl) au indicație de elecție în hipertrigliceridemii, ei scăzînd doar puțin LDL.

Rezultate mai favorabile în hipercolesterolemii au fost comunicate cu gemfibrozil (Gevilon), care scade LDL și trigliceridele și crește HDL (Wieshamer S. și colab., 1987). Dacă nici prin aceste mijloace nu se obțin valori satisfăcătoare ale lipidemiei, se pot încerca inhibitorii sintezei colesterolului (inhibitorii hidroxi-metilglutaril coenzimei A-reductazei) de tip lovastatin (Mevinolin, Mevacor), simvastatin, pravastatin. În raport cu doza (20—80 mg/zi), aceștia produc scăderi ale nivelului LDL cu 20—45%, iar asociate cu rezine schimbătoare de ioni pot reduce nivelul LDL și al apolipoproteinei B cu pînă la 70%, prin efect aditiv, crescînd totodată numărul de receptori LDL.

În ce privește hipertrigliceridemia s-a propus ca tratamentul medicamentos să fie instiuit atunci cînd nivelul ei depășește 500 mg/dl; dacă însă ea este expresia unei hiperlipoproteinemii de tip III, sau dacă este asociată cu valori scăzute ale HDL (<35 mg/dl) și măsurile dietetice nu au fost eficace, tratamentul medicamentos poate fi început chiar de la valori de 200 mg/dl, de preferință tot cu gemfibrozil.

Observații mai recente arată că odată cu creșterea vîrstei, rolul hipercolesterolemiei ca factor de risc scade progresiv. Astfel s-a arătat că peste 65 ani numărul de morți coronariene cu hipercolesterolemie ca factor de risc este egal cu numărul de decese coronariene fără acest factor, de unde și concluzia dedusă de unii autori că la subiecții peste 65 (de ambele sexe) o combatere mai intensă a hipercolesterolemiei nu se soldează cu rezultate importante. Faptul este demn de reținut, dacă se are în vedere că din analizele statistice rezultă că aproape 60% din recomandările de tratament hipocolesterolemiant se adresează la persoane în vîrstă de peste 60 ani.

— **Tratarea corectă a diabetului** cînd acesta este prezent — impune o atenție deosebită, întrucît el are un rol aterogen prin hiperlipidemia asociată, în care complexe lipoproteice bogate în trigliceride formează IDL (*„intermediate density lipoprotein"*) ce acționează aterogen (Steiner G., 1986). Tratamentul va urmări ca prin scăderea trigliceridelor serice să reducă rezistența la insulină și hiperinsulinemia consecutivă, obiectiv ce poate fi realizat prin dietă, normalizare ponderală și eventual administrare de gemfibrozil.

— **Tratamentul hipertensiunii arteriale** scade, în cadrul profilaxiei primare a cardiopatiei ischemice, incidența infarctului cu aproximativ 50%. După infarct, hipertensiunea persistentă va fi tratată cu mijloacele

Scanned with OKEN Scanner

nemedicamentoase cunoscute şi dacă acestea nu sînt suficiente se va administra tratament cu beta-blocante şi/sau antagonişti ai Ca^{++}. Este de reţinut că după infarcte întinse la bolnavii hipertensivi se poate observa o „normalizare a TA" datorită reducerii funcţiei VS şi al cărei prognostic este, după unii autori, mai puţin favorabil decît al hipertensiunii care persistă după infarct.

— **Exerciţiul şi antrenamentul fizic,** efectuate cu regularitate prin mişcare, gimnastică şi sporturi uşoare care combat sedentarismul, au un rol însemnat în profilaxia secundară şi ameliorează evident prognosticul.

Alte măsuri cu efecte în profilaxia secundară a IM, cum sînt administrarea de beta-blocante, nitraţi, antagonişti ai calciului şi antiagregante plachetare au fost discutate anterior. În ce priveşte eficacitatea lor, unii autori (Wieshamer S. şi colab.) consideră că pentru bolnavii cu „risc scăzut" (vezi cap. „Prognostic"), dacă testul de efort maximal după 6 săptămîni nu exprimă semne de ischemie şi dacă nu există tulburări de ritm, o administrare mai prelungită de beta-blocante, ca de altfel şi administrarea primară a antagoniştilor de Ca^{2+}, nu este necesară, iar un efect preventiv secundar din partea nitraţilor nu este de aşteptat. Atît nitraţii cît şi antagoniştii calciului îşi păstrează efectul lor benefic în tratamentul post infarct al cardiopatiei ischemice reziduale.

Antiagregantele plachetare, care s-a dovedit că scad incidenţa accidentelor coronariene (infarcte neletale, moarte subită) cu 30% în primul an după infarct vor fi administrate în continuare. După operaţia de *by-pass* ele ar menţine un timp mai îndelungat *by-passul* deschis (Chesebro J. H.).

Cît priveşte eficienţa anticoagulantelor administrate prelungit în profilaxia secundară după infarct, ea este încă controversată, iar efectele lor secundare trebuie luate în considerare.

SUPRAVEGHEREA MEDICALĂ A BOLNAVILOR POSTINFARCT

După tratamentul medical sau chirurgical al IMA şi după reabilitarea profesională (efectuată sub supraveghere medicală) urmează perioada mai lungă (cîţiva ani) de îngrijire, observaţie medicală şi prevenire secundară a pacientului postinfarct, de preferinţă sub observaţia unui cardiolog, internist sau generalist.

Aceasta se face folosind o serie de mijloace dintre care mai importante sînt:

— **Anamneza:** a) cu referire la eventuale manifestări subiective: crize anginoase, dispnee, fatigabilitate, palpitaţii, în special după efort; b) cu referire la factorii de risc: fumat, hipertensiune arterială, alimentaţie, alcool, sedentarism ş.a. c) cu referire la tratamentul medicamentos: tip de medicamente, complianţă, nevoia şi consumul de nitraţi, analgetice; d) cu referire la starea psihică, anxietate, stări depresive, stressuri familiare sau profesionale.

Scanned with OKEN Scanner

— **Examenul obiectiv:** examen cardiovascular, decelarea unei eventuale insuficienţe cardiace, greutate corporală ş.a.

— **Electrocardiograma în repaus** în comparaţie cu cele anterioare. Este uneori utilă, pentru a preciza situaţia ritmologică, o ECG cu durată de 24 ore (Holter) pentru detectarea şi diferenţierea unor tulburări de ritm sporadice sau cu potenţial malign.

— **Examene biologice:** lipidogramă, glicemie, ionogramă (K, Mg, Na), acid uric, creatinină, hematocrit, ex. urină.

— **Radiografie toracică** de faţă, utilă pentru aprecierea remodelării cordului postinfarct, comparativ cu examene anterioare.

Pentru această urmărire este utilă împărţirea pacienţilor postinfarct în două grupuri: fără complicaţii şi cu complicaţii. În ultimul grup sînt incluşi: cei care mai prezintă tulburări cardiace (dureri anginoase, tulburări de ritm, sufluri care cresc în intensitate, manifestări de insuficienţă cardiacă); cei cu probleme de ordin psihosocial (instabilitate psihică, anxietate, stressuri familiare sau profesionale); cei cu probleme de diagnostic diferenţial incomplet elucidate (lipsa unei angiografii coronare, suspiciune de anevrism cardiac ş.a.); cei cu probleme de complianţă privind tratamentul, sau cu intoleranţe medicamentoase. Toţi aceştia necesită o supraveghere atentă, convorbiri explicative, rezolvarea problemelor de diagnostic diferenţial, luare în observaţie de către un cardiolog, pentru eventuale examene speciale (ecocardiogramă, examene radioizotopice, angiografie coronară) sau indicaţii chirurgicale.

Ritmul controlului clinic şi paraclinic în cursul supravegherii ambulatorii de durată este variabil. Ca exemplu, în tabelul IX este redat modelul de program propus de Wimmer G. pentru grupul de pacienţi necomplicaţi (tabelul IX).

Pentru pacienţii din grupul cu complicaţii, controlul va fi periodic, dar va fi dictat şi de orice nouă tulburare ce apare şi care impune adaptarea din partea medicului a unei atitudini diagnostice şi terapeutice individualizate şi adecvate de la caz la caz.

Eficacitatea profilxiei secundare a IMA este corelată cu tulburările hemodinamice existente, ea fiind cu atît mai mare cu cît acestea sînt mai reduse. Cînd afecţiunea este gravă şi avansată în momentul primelor manifestări, prognosticul este dependent de factorii hemodinamici primari, cum sînt reducerea funcţiei ventriculare şi afectarea multivasculară. Grupul cu risc mare ce include grupa cu ischemie reziduală şi limitarea funcţiei ventriculare beneficiază de un tratament chirurgical. Şi în acest grup prognosticul ulterior (postchirurgical) rămîne influenţat în mod hotărîtor de combaterea în continuare a factorilor de risc.

RELUAREA ACTIVITĂŢII PROFESIONALE

Problema reluării activităţii profesionale este atît o problemă personală sau familială a celui care a supravieţuit unui IMA, cît şi o problemă socială.

Scanned with OKEN Scanner

Tabelul IX

Program de supraveghere medicală pentru pacienţi postinfarct necomplicaţi (după G. Wimmer, 1986)

Primul an Anamneza Stare fizică şi psihică ECG în repaus	După 2 luni
Examene biologice	După 6 luni
Al doilea an Anamneza Stare fizică şi psihică ECG de repaus	După 3 luni
Examene biologice	După 6 luni
Al treilea an Anamneza Stare fizică şi psihică ECG în repaus	După 6 luni
Examene biologice	După 6 luni

Problema a existat din totdeauna, dar în prezent se pune cu o mai mare acuitate deoarece IM se întîlneşte cu o incidenţă crescută la vîrstele tinere şi proporţia supravieţuitorilor atacului acut este din ce în ce mai mare. Analizîndu-se comportarea celor care şi-au reluat activitatea, s-a constatat că reluarea lucrului, în multe cazuri, nu are efecte nefavorabile privind speranţa de viaţă a persoanelor care au avut un IM.

Atît medicii, cît şi cei ce au avut un IMA, trebuie să fie mai informaţi primii şi mai bine sfătuiţi cei de-al doilea.

Persoanele care supravieţuiesc unui IMA acumulează o mică experienţă personală trăită în Unitatea coronariană şi în saloanele spitalului.

Toate faptele trăite pot avea un răsunet diferit în funcţie de structura neuro-psihică a pacientului; la unii creează o stare de anxietate, o teamă privind viitorul, capabile a induce o nevroză, pe care medicul trebuie să o abordeze atît din punct de vedere psihologic, cît şi medicamentos.

Fostul bolnav mai este preocupat în mod deosebit de viitorul său şi al familiei sale. Reinserţia socială şi familială este marcat influenţată de medic.

O înţelegere deosebită trebuie avută la locul de muncă. Reinserţia profesională trebuie făcută treptat şi la început numai cu un timp mai redus de activitate ($^1/_2$ normă); adesea este necesară schimbarea locu-

lui de muncă, de trecere la o activitate care să solicite un efort fizic mai redus.

Reluarea activității profesionale depinde de severitatea IM, dar și de atitudinea medicului și bolnavului față de accidentul coronarian. În S.U.A. și în unele țări puternic industrializate, reluarea activității profesionale se realizează în aproximativ 80% din cazuri. În România, numai aproximativ 40—50% din cei care au avut un IMA își reiau activitatea profesională.

În reluarea activității profesionale, medicul care hotărăște în final acest lucru trebuie să țină seama de: forma clinică a IMA și posibilele urmări cardiace postinfarct; starea psihologică a bolnavului și considerentele de ordin social.

În general medicul poate indica după 2—3 luni de la vindecarea clinică a IMA reluarea activității profesionale în următoarele situații: bolnav tînăr sub 45—50 ani; IMA formă necomplicată și vindecat fără sechele; absența angorului post-IMA și absența dispneei; absența cardiomegaliei; ECG stabilizată sau cu evoluție favorabilă, cu diminuare pînă la ștergere a semnelor ECG de IM.

Pentru readaptarea funcțională post-IMA vezi și capitolul „Recuperarea".

Readaptarea începe de fapt cu mobilizarea precoce a pacientului care a suferit un IMA; aceasta are nu numai efecte fiziologice, dar mai ales o influență psihologică benefică, ce poate fi consolidată și prin psihoterapia efectuată de medicul curant.

La ieșirea din spital (la aproximativ 3 săptămîni) bolnavul care a avut un IMA poate fi testat printr-o probă de efort, pentru a se aprecia capacitatea funcțională cardiovasculară și ischemia reziduală. Bolnavii care au o ischemie reziduală ECG la proba de efort sau au semne de reducere a performanței VS, au în același timp risc de evenimente coronariene ulterioare (angină, reinfarctare, insuficiență cardiacă sau deces subit).

În faza de convalescență care se poate întinde de la 2—3 săptămîni la 2—4 luni, se urmărește obținerea condiției fizice anterioare instalării IM. Ideal ar fi ca această perioadă de exerciții fizice cu efort progresiv să se realizeze sub control medical, urmărindu-se cum se ameliorează capacitatea de efort, prin parametri simpli — frecvență cardiacă, TA, absența tulburărilor de ritm și/sau de conducere, absența durerii precordiale, stabilitatea electrocardiografică. Indicațiile de recuperare trebuie să fie individuale.

Ar fi de asemenea deosebit de util ca recuperarea fizică să se facă în grup, sub îndrumarea unui profesor de cultură fizică medicală și sub indicațiile medicului cardiolog sau internist.

Supravegherea medic cardiolog-medic sportiv sau de cultură fizică medicală este necesară în toată perioada de recuperare, pînă la consolidarea vindecării. Investigarea capacității de efort va fi realizată pe baza datelor subiective, dar și prin datele obiective percepute de proba de efort la cicloergometru sau la covorul rulant.

După o perioadă de aproximativ 6 luni de la IMA, se trece în faza de întreținere a capacității de efort. Forma fizică căpătată se va

Scanned with OKEN Scanner

menține prin activitatea obișnuită profesională, prin practicarea unor programe de gimnastică la domiciliu, prin mersul pe jos la serviciu, prin practicarea unor plimbări zilnice (pe o distanță de 4—6 km). Este de dorit să se continue practicarea unor sporturi care nu necesită efort fizic deosebit.

BIBLIOGRAFIE SELECTIVĂ

1. ABERG H., LITHELL H., SELINIUS J. et al. — Atherosclerosis, 1985; 54: 89—97.
2. AMSTERDAM E. A., DE MARIA A. N., HUGHES J. L., HURLEY E. J., LURIE A. J. et. al. — Myocardial infarction shock: Mechanism and management. In: Mason DT (Ed.): Congestive heart failure: mechanisms, evaluation and treatment. New York, Dun-Donnelly, 1976.
3. ANDERSON J. L. — J. Am. Coll. Cardiol., 1985; 10: 22 B.
4. Anturane Reinfarction Italian Study Group. — Lancet, 1982; 1: 237—42.
5. Aspirin Myocardial Infarction Study Research Group. — JAMA, 1980; 243: 661—9.
6. Australian and Swedish Pindolol Study Group. — Eur. Heart. J., 1983; 4: 367—75.
7. AWAN N. A., AMSTERDAM E. A., ZAKUDDIN V. et al. — Circulation, 1976; 54: 761—65.
8. BÄR F., VERMEER F., KRAUSS J. H. et al. — J. Am. Coll. Cardiol., 1986; 7: 240 (abstract).
9. BARRET M. J., CHARUZI Y., CORDAY E. — Am. J. Cardiol., 1980; 46: 1 133—7.
10. BASSAND J. P., MACHECOURT J., CASSAGNES J. et al. — Circulation, 1987; 76 (IV): 121 (abstract).
11. BERG J. R., SELINGER LEONARD et al. — J. Thorac. Cardiovasc. Surg., 1981; 81: 493.
12. BERTRAND M. E., LABLANCHE J. M., FOURRIER J. L. — Rev. Prat. 1987; 37: 1949—57.
13. Beta-Blocker Heart Attack Trial Research Group. — JAMA, 1982; 247: 1707—14.
14. BIGGER J. T., WELD F. M., ROLNITZKY L. M. et al. — Circulation, 1981; 64: Suppl. IV: IV—83.
15. Boston Collaborative Drug Surveillance Group, Br. Med. J., 1974; 1: 400.
16. BOUVRAIN Y., MOTTE G. et SLAMA R. Acta Cardiol., 1972; 27: 688.
17. BRAUNWALD E. — N. Engl. J. Med., 1978; 299: 1 301—03.
18. BRAUNWALD E., MULLER J. E., KLONER R. A. et al. — Am. J. Med., 1983; 74: 113—23.
19. BUDA A. J., MACDONALD I. L., DUBBIN J. D. et al. — Am. Heart J. 1983, 105, 744.
20. BUSSMAN W. D., PASSEK D., SEIDEL W. et al. — Circulation, 1981; 63: 615—22.
21. CABIN H. S., ROBERTS W. C. — Am. J. Cardiol., 1980; 46: 754—63.
22. CAEN J. P., TOBELEM G., SORIA C. — Fibrinolyse et thrombolyse, Masson ed., Paris, 1986.
23. CAMPEAU L., ENJALBERT M., LESPÉRANCE J. et al. — N. Engl. J. Med., 1984; 311: 1 329—32.
24. CARLSON L. A., BÖTTIGER L. E., AHFELDT P. D. — Acta Med. Scand., 1979; 206: 351—60.
25. CARP C. — Șocul cardiogen. In „Tratat de Medicină Internă. Bolile cardiovasculare sub red. R. Păun, Ed. Med. Buc. 1989, pag. 185.
26. CARP C., GINGHINĂ C., ROGOZEA D. et al. — Rev. Rom. Cardiologie 1991, 1, 18.
27. CARRUTH J. E., SILVERMAN M. E. — Am. Heart J., 1982; 104: 545—50.

Scanned with OKEN Scanner

CAPITOLUL XXXIV

CARDIOPATIA ISCHEMICĂ NEDUREROASĂ

L. GHERASIM, I. I. BRUCKNER

Cardiopatia ischemică este definită ca orice suferință cardiacă, în primul rînd miocardică, datorită unui dezechilibru între fluxul sanguin coronarian și necesitățile miocardice, produs prin modificări în circulația coronară. Acest concept, în primul rînd fiziopatologic, cuprinde condiții acute și/sau tranzitorii (angina pectorală, infarctul miocardic acut) și condiții cronice sau combinația lor. Tulburările de irigație coronară care antrenează de principiu modificări segmentare miocardice, pot fi de origine funcțională (spasm), cel mai frecvent prin afectare organică (ateroscleroză coronară stenozantă) sau printr-o combinație de mecanisme. Rezultanta comună a acestor tulburări fiziopatologice o reprezintă ischemia miocardică acută sau cronică. Este, astfel, evident că grupul „cardiopatiei ischemice" reunește un spectru extrem de eterogen de manifestări variate ca semiologie clinică și paraclinică.

Studiul clinic și explorările paraclinice au permis delimitarea clară, în cadrul entității „cardiopatie ischemică", a formei dureroase, definită prin existența unui simptom major: durerea coronariană (uneori echivalențele ei).

În afara acestui grup clar definit (angina pectorală stabilă, angina instabilă, infarctul miocardic acut), sînt cuprinse sub denumirea de „cardiopatie ischemică nedureroasă" toate celelalte tipuri de suferință miocardică, de origine ischemică, ce se întind de la forme asimptomatice, a căror existență poate fi pusă în evidență prin explorări paraclinice — relativ sofisticate —, pînă la formele aparente prin manifestări severe, ca insuficiența cardiacă, tulburări grave de ritm sau moartea subită. Existența numai a unor tulburări funcționale coronariene (spasm) sau a unor leziuni, în primul rînd aterosclerotice, nu implică totdeauna și existența unei cardiopatii ischemice. Pentru a afirma acest diagnostic este necesară obiectivarea unor modificări coronariene semnificative (îngustarea cu $\geq 70\%$ dintr-un ram coronar important) sau, cel mai adesea, evidențierea unei ischemii miocardice, persistente sau tranzitorii, și implicit a unei suferințe miocardice metabolice, electrocardiografice sau hemodinamice. Obiectivarea ischemiei, posibilă astăzi prin metode pa-

Scanned with OKEN Scanner

raclinice din ce în ce mai precise, reprezintă, astfel, baza diagnosticului de cardiopatie ischemică, durerea coronariană reprezentînd un marker inconstant al ischemiei miocardice.

Conceptul de „cardiopatie ischemică nedureroasă" este, deci, o realitate clinică, care grupează o varietate de manifestări. Aceasta face ca definirea conceptului, codificarea sa diagnostică, să fie mult mai grea decît a celui de „cardiopatie ischemică dureroasă", să fie variabilă de la autor la autor, și în primul rînd în raport cu posibilitățile paraclinice de obiectivare a ischemiei.

Clasic, pornind de la tablouri clinice definite, în cadrul cardiopatiei ischemice nedureroase au fost înglobate (clasificarea OMS 1957): 1. insuficiența cardiacă; 2. tulburări de ritm și de conducere; 3. moartea subită, cu condiția ca originea lor să fie ischemică.

Cercetările moderne au lărgit spectrul cardiopatiei ischemice nedureroase, demonstrînd existența și a altor suferințe miocardice ischemice neînsoțite de durere. Astfel, au fost codificate conceptul de ischemie silențioasă sau ischemie tranzitorie asimptomatică, cel de cardiomiopatie ischemică și au fost mai bine precizate criteriile de definire a modificărilor electrocardiografice de tip ischemic, stabile și asimptomatice. Definirea condițiilor clinice sau paraclinice care formează sindromul de cardiopatie ischemică nedureroasă, reprezintă, astfel, un element esențial în studiul bolii coronariene ischemice.

Cardiopatia ischemică nedureroasă, ca realitate fiziopatologică și clinică, nu poate fi despărțită nici conceptual și nici practic de forma dureroasă a cardiopatiei ischemice; adesea aceste forme se intrică, coexistînd la același bolnav atît manifestări de ischemie dureroasă (angină, infarct), cît și manifestări de ischemie silențioasă sau asimptomatică, uneori ambele forme se succed în timp. Alteori cele două tipuri de cardiopatie ischemică pot rămîne relativ pure și, de exemplu, unii bolnavi pot dezvolta insuficiență cardiacă congestivă sau tulburări de ritm fără evidența unor manifestări ischemice dureroase în antecedente.

RELAȚIA ISCHEMIE — DURERE

Precizarea relației între ischemia miocardică și durere este de importanță esențială pentru înțelegerea cardiopatiei ischemice nedureroase în general și a episoadelor ischemice tranzitorii silențioase în special. Studiile efectuate în ultimii 10 ani au demonstrat absența durerii coronariene în numeroase situații cu ischemie miocardică sigură. Infarctul miocardiac indolor este o realitate frapantă și studiul Framingham, ca și studiul MRFIT, au găsit că aproximativ 25% din infarctele miocardice au fost total nerecunoscute și asimptomatice sau au avut simptome atipice care nu au sugerat cu nimic diagnosticul. Faptul că infarctul de miocard indolor este mai frecvent la diabetici sau hipertensivi nu a putut aduce elemente suplimentare pentru explicația absenței durerii. Episoade ischemice miocardice neînsoțite de durere coronariană, obiectivate prin teste de efort, monitorizare electrocardiografică Holter sau scintigrafie miocardică cu Taliu-201, au fost identificate la bolnavi cu angină sta-

Scanned with OKEN Scanner

bilă, în angină instabilă, în convalescența infarctului acut de miocard, după intervențiile de revascularizare miocardică, ca și după angioplastie coronară. Toate aceste situații au confirmat faptul că episoadele ischemice silențioase (asimptomatice) sînt adesea mai frecvente decît cele dureroase (simptomatice) și că durerea este un eveniment specific, dar inconstant al ischemiei miocardice. Secvența de apariție în timp a diferitelor perturbări miocardice, în cadrul ischemiei acute, arată o succesiune de modificări cunoscute sub denumirea sugestivă de „cascadă ischemică", în care durerea apare ultima (sau poate să nu apară) (fig. 1); durerea este precedată în timp (secunde) de modificări metabolice, disfuncție miocardică diastolică, apoi sistolică, anomalii hemodinamice și modificări electrocardiografice.

În general, durerea este considerată ca reprezentînd un sistem de alarmă pentru o leziune tisulară; acest punct de vedere este evident pentru leziunile somatice, dar extinderea lui pentru leziunile viscerale este neîndoielnic dificil de acceptat.

Căile de transmitere ale stimulilor dureroși de la nivel cardiac sînt clasic admise a fi reprezentate de aferențe simpatice, fapt dovedit de observația că simpatectomia toracică sau secțiunea rădăcinilor toracice superioare la om, duce la dispariția durerilor anginoase. Pe cordul transplantat (și denervat), ischemia miocardică nu se însoțește de durere. Par-

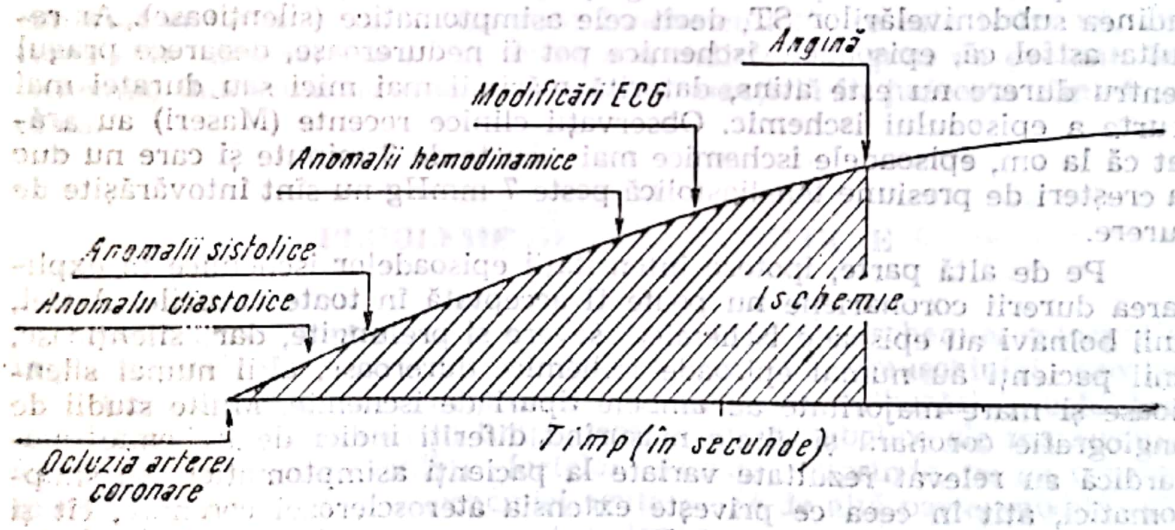


Fig. 1 — Secvențele fiziopatologice ale dezvoltării ischemiei miocardice („cascada ischemică")

ticiparea vagală, în apariția durerii nu poate fi exclusă, avînd în vedere iradierea sau localizarea durerii anginoase în mandibulă sau regiunea cervicală, mai frecventă după simpatectomie.

Existența unor fibre sau unor receptori nociceptivi la nivelul aferențelor cardiace nu a putut fi dovedită.

Fibre specializate în trasmiterea durerii au fost descrise în aferențele cutanate; ele nu au descărcare de fond și sînt recrutate numai

Scanned with OKEN Scanner

de stimuli de o anumită intensitate. Cercetările de electrofiziologie nu au permis evidențierea în nervii cardiaci, a unor fibre care să fie recrutate de stimuli potențiali dureroși. Rezultă, astfel, că senzația dureroasă de origine cardiacă este transmisă prin fibre nespecifice, care servesc funcției reflexe. Implicarea fibrelor nervoase intramiocardice sau a plexului cardiac în fenomenul absenței durerii în caz de ischemie miocardică este dovedită în prezent numai pentru bolnavii diabetici, care au disfuncția sistemului nervos autonom și ischemie miocardică. Aceștia au modificări histologice în nervii cardiaci vegetativi și ganglionii respectivi. Faerman și colab. au constatat modificări histopatologice tipice în sistemul nervos autonom cardiac la populația diabetică cu infarct asimptomatic, dar nu la grupul de control nediabetic sau diabetic, cu infarct dureros.

Ipotezele actuale privind necorelația între ischemie-durere sînt centrate în special pe problematica stimulului de magnitudine și durată, mai mici în ischemia silențioasă și pe teoria anomaliilor pragului pentru durere, centrală sau periferică, inclusiv alterarea activității endorfinice, diferite în ischemia dureroasă și cea silențioasă.

Teoria intensității sugerează că severitatea și durata ischemiei sînt elemente determinante în apariția sau absența durerii coronariene. Acest fapt a fost parțial confirmat la pacienții cu episoade ischemice, atît simptomatice cît și silențioase, prin studiile de monitorizare Holter: episoadele simptomatice au fost mai lungi și mai severe, apreciate prin magnitudinea subdenivelărilor ST, decît cele asimptomatice (silențioase). Ar rezulta astfel că, episoadele ischemice pot fi nedureroase, deoarece pragul pentru durere nu este atins, datorită mărimii mai mici sau duratei mai scurte a episodului ischemic. Observații clinice recente (Maseri) au arătat că la om, episoadele ischemice mai scurte de 3 minute și care nu duc la creșteri de presiune telediastolică peste 7 mmHg nu sînt întovărășite de durere.

Pe de altă parte, ipoteza intensității episoadelor ischemice în explicarea durerii coronariene nu poate fi acceptată în toate cazurile. Astfel, unii bolnavi au episoade ischemice severe și prelungite, dar silențioase, unii pacienți au numai episoade ischemice dureroase, alții numai silențioase și mare majoritate au ambele tipuri de ischemie. Multe studii de angiografie coronară și altele măsurînd diferiți indici de ischemie miocardică au relevat rezultate variate la pacienți asimptomatici sau simptomatici, atît în ceea ce privește extensia aterosclerozei coronare, cît și severitatea și durata ischemiei. Din cauza suprapunerii în multe cazuri a datelor la cele două grupe de coronarieni, ar rezulta că gradul sau durata mai mică a ischemiei miocardice și boala coronariană mai puțin severă nu constituie singura explicație a lipsei de simptome (durere).

Absența durerii în ischemia miocardică silențioasă (asimptomatică) a fost explicată prin hiposensibilitatea la durere în general și prin creșterea pragului pentru durere, probabil mediate prin sistemul endorfinic. Droste și colab. au măsurat pragul și toleranța pentru durere, folosind trei modalități experimentale de durere, la un grup de pacienți cu ischemie asimptomatică (silențioasă) și la un grup cu ischemie dureroasă. Nu au existat diferențe semnificative în ceea ce privește severitatea afectării coronariene sau alte variabile medicale între cele două grupe. Pacienții cu

Scanned with OKEN Scanner

tric, o mai mare toleranță la testul presor la rece și o toleranță și un prag ischemie silențioasă au avut un prag mai mare pentru durerea indusă elecmai mare pentru durerea ischemică indusă la braț. Pentru evaluarea contribuției opioidelor endogene în diferențierea percepției durerii s-a administrat naloxan (antagonist opioid) la pacienții cu ischemie silențioasă; după naloxan, pragul și nivelul de toleranță pentru durerea ischemică au scăzut semnificativ, fără a fi substanțial diferite de a celor cu angină. Datele publicate de Glazier și colab. (1986) au furnizat elemente similare cu cele semnalate de Droste și Roksamm, implicînd endorfinele în perceperea durerii sau determinarea pragului dureros. Astfel de cercetări incriminează posibile anomalii sau diferențe cantitative în reglarea endorfinergică a durerii la grupul de pacienți cu ischemie silențioasă.

Alte studii însă, evaluînd nivelurile de beta-endorfină și met-enkefalină și răspunsul la inhibitori, nu au confirmat rolul sistemului analgezic endorfinic în medierea episoadelor de inchemie miocardică silențioasă.

Deși severitatea și durata episoadelor ischemice, ca și variațiile în pragul dureros, pot să explice unele diferențe între ischemia dureroasă și cea silențioasă, ele nu sînt suficiente pentru a explica toate variabilele observate. Alți factori, care pot influența percepția și toleranța la durere, pot fi importanți în relația ischemie-durere: personalitatea, factorii psihologici și comportamentali etc.

Durerea coronariană apare, deci, ca un simptom neobligator și inconstant al fenomenului patogenic fundamental, care este ischemia. Durerea este dependentă de caracteristici individuale greu de evaluat, dar ischemia, indiferent de tipul său, rămîne esențială în judecata clinică actuală.

PROBLEME DE FIZIOPATOLOGIE

Înțelegerea manifestărilor clinice posibile ale ischemiei miocardice impune precizarea efectelor ei asupra funcțiilor mușchiului cardiac.

Cum ischemia este un proces determinat de tulburări în echilibrul a doi parametri variabili în timp: necesitățile metabolice ale miocardului și aportul circulator, studiul efectelor ischemiei cuprinde, pe de o parte, modificările imediate ale ischemiei acute și, pe de altă parte, modificările cronice ale unui deficit permanent de irigație.

1. Efectele imediate ale ischemiei. Miocardul este caracterizat prin faptul că, în prezența unei rezerve minime de substrat energetic și fără rezervă de oxigen, desfășoară o activitate ritmică continuă. În aceste condiții el este dependent de debitul de irigație atît pentru aportul continuu de oxigen și de substrat, cît și pentru îndepărtarea produșilor metabolici.

Elementul principal patogenetic al ischemiei este hipoxia, dar ea nu este singurul element. Există situații experimentale (perfuzia normală a cordului cu sînge cu presiunea oxigenului scăzut) sau clinice (bolile congenitale sau cordul pulmonar cronic) în care poate să apară hipoxie miocardică fără ischemie. În afara de hipoxie, scăderea fluxului circulator (ischemia) include și un al doilea element patogenic, care este scăderea în-

Scanned with OKEN Scanner

depărtării produşilor de metabolism, unii dintre aceştia influenţînd prin *feed-back* procesele metabolice celulare.

În condiţii fiziologice, sursa de energie a miocardului o reprezintă fosforilarea oxidativă mitocondrială ce foloseşte ca substrat principal acizii graşi.

Hipoxia duce la scăderea acestui proces cu diminuarea formării de ATP, ceea ce induce creşterea glicolizei anaerobe prin creşterea preluării celulare de glucoză şi activarea unor enzime ca fosfofructokinaza. Această modificare metabolică caracteristică hipoxiei şi fazelor iniţiale ale ischemiei asigură o sursă secundară de ATP care menţine funcţia (parţial) şi viabilitatea fibrelor miocardice.

Glicoliza anaerobă duce la formarea de lactat şi, în condiţii de ischemie, acesta se acumulează intracelular cu scăderea pH-ului. Acumularea lactatului şi altor metaboliţi intermediari, ca şi acidoza duc la inhibarea glicolizei anaerobe. Deci, ischemia, spre deosebire de hipoxia simplă, se caracterizează printr-o scădere şi a producţiei anaerobe de energie.

Diminuarea rezervelor energetice celulare afectează toate procesele celulare consumatoare de energie: contracţia, relaxarea, transportul ionic membranar, sinteza proteică etc.

Efectele principale ale ischemiei asupra funcţiilor miocardice cuprind modificările contractilităţii, relaxării şi potenţialul membranar.

Responsabilă de disfuncţia miocardică (atît sistolică, cît şi diastolică) se admite astăzi a fi inactivarea Ca^{2+} citoplasmatic, fie prin inhibarea de către acidoză a combinării sale cu troponina după eliberarea din reticulul endoplasmic, fie, eventual, prin fixarea sa pe ionii fosfat eliberaţi de clivarea excesivă a fosfaţilor macroergici. Atît contracţia, cît şi relaxarea, procese active care necesită energie, prezenţa şi mişcarea ionilor Ca^{2+}, apar afectate de ischemie.

Scăderea cantităţii de energie disponibilă produce, în primele secunde de instalare a ischemiei, o scădere a recaptării calciului în reticulul endoplasmic la sfîrşitul contracţiei. Aceasta duce, printr-o prelungire patologică a unei contracţii parţiale, la o creştere a duratei timpului de relaxare izovolumică, cu o scădere a vitezei de umplere ventriculară iniţială, adică la o scădere a complianţei ventriculare.

Această scădere a complianţei (disfuncţie diastolică) apare foarte precoce în ocluzia experimentală coronariană (primele 2—3 secunde) şi a fost observată în episoadele ischemice acute la om, precedînd modificările sistolice şi cu mult înaintea apariţiei durerii. Precocitatea apariţiei disfuncţiei diastolice în ocluzia experimentală, element dovedit şi în explorarea invazivă la om în angina pectorală (ischemie tranzitorie), a ridicat posibilitatea existenţei şi a unui element hidraulic coronarian — aşa zisa proprietate erectilă coronariană — în determinarea complianţei. Presurizarea rapidă a circulaţiei coronariene la sfîrşitul ejecţiei duce la o mişcare înafară a pereţilor, deci creşte complianţa. Pierderea acestei proprietăţi ar putea contribui la scăderea complianţei observată precoce în ischemie.

Din punct de vedere al funcţiei sistolice (contractilitate), aceasta este afectată proporţional cu gradul ischemiei, iniţial aparînd o reducere a scurtării sistolice (hipokinezie) care evoluează pînă la pierderea acesteia (akinezie) şi în ischemiile severe la alungirea sistolică a segmentului afectat (diskinezie).

Scanned with OKEN Scanner

Prezentarea grafică a curbei de relaţie volum/presiune evidenţiază aceste modificări (fig. 2)

Efectul ischemiei asupra funcţiei globale ventriculare este dependent de gradul de extindere al suprafeţei ischemice, anomaliile mecanice segmentare limitate (sub 1/6 din suprafaţa endocardică) putînd fi compensate de zonele de miocard „sănătos".

Proprietăţile electrice ale miocardului sînt modificate secundar perturbărilor repartiţiilor ionice transmembrane induse de ischemie.

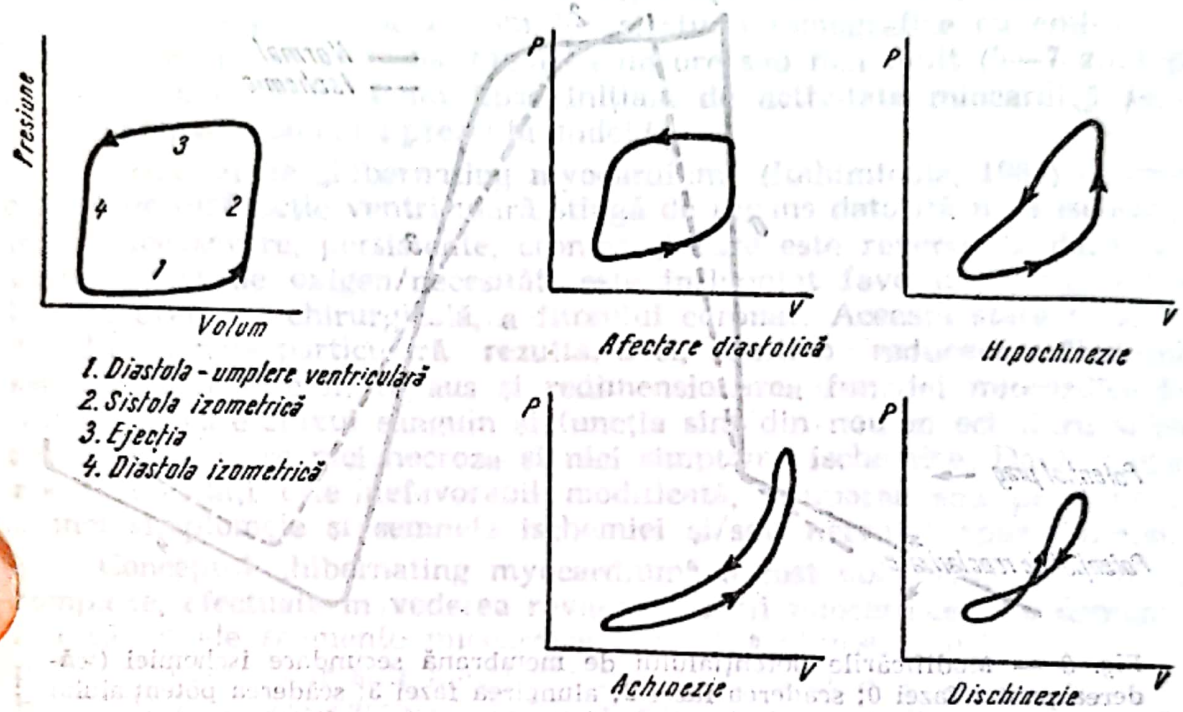


Fig. 2. — Relaţia volum (lungime)—presiune în activitatea ventriculară.

Carenţa de energie secundară ischemiei duce la scăderea activităţii pompelor ionice membranare, în primul rînd al celei sarcolemale Na^+—K^+ şi a celei de calciu din membrana reticulului endoplasmatic. Urmarea este o creştere a concentraţiei de Na^+ şi Ca^{2+} intracelular cu scăderea K^+. Aceasta duce la o scădere a nivelului potenţialului membranar de repaus, o scădere a pantei fazei O a depolarizării, o scurtare a fazei 2 şi o alungire cu scăderea pantei fazei 3. De asemenea, apare o creştere a fazei 4 în celulele Purkinje cu eventuala apariţie a ei şi la celule miocardice de lucru (fig. 3).

Consecinţele acestor modificări ale potenţialului membranar, ca şi a apariţiei curenţilor de leziune şi a postpotenţialelor, sînt creşterea automatismului (în primul rînd a celulelor Purkinje), apariţia posibilă de automatism patologic a celulelor de lucru şi scăderea (întîrzierea) conducerii. Ca urmare ischemia acută predispune la apariţia de tulburări de ritm fie prin creşterea automatismului, fie prin perturbări de conducere (mecanism de reintrare), fie prin intricarea acestor mecanisme. De asemenea, alterarea fazelor 2 şi 3 a potenţialelor de membrană se reflectă în modificări ale fazei de repolarizare (ST-T) pe electrocardiograma de suprafaţă.

Scanned with OKEN Scanner

Secvența de apariție în timp a diferitelor perturbări miocardice în cadrul ischemiei acute arată o succesiune de modificări cunoscute sub denumirea sugestivă de „cascadă ischemică" (vezi fig. 1).

Instalarea unei hipoperfuzii miocardice (reversibile) determină imediat modificări metabolice care sînt urmate de afectarea funcției diastolice și apoi a celei sistolice, după care urmează apariția modificărilor hemodinamice, apoi a celor electrocardiogarfice și ultima apare durerea.

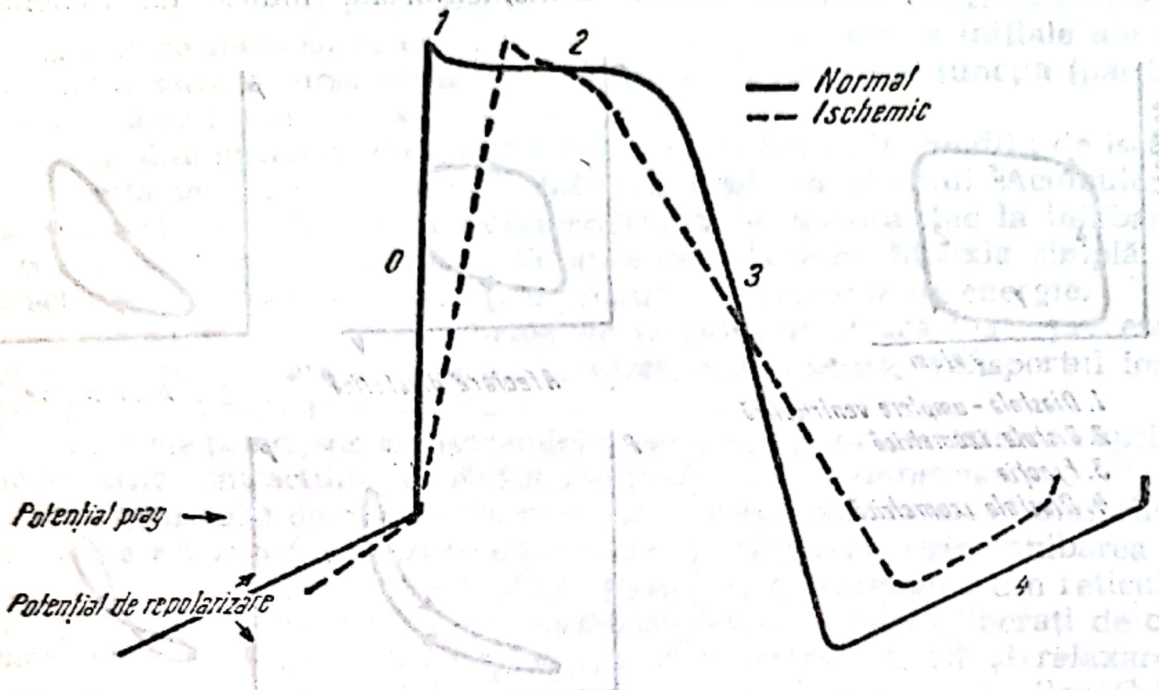


Fig. 3 — Modificările potențialului de membrană secundare ischemiei (scăderea pantei fazei 0; scăderea fazei 2; alungirea fazei 3; scăderea potențialului de repolarizare; creșterea pantei fazei 4).

Dacă din punct de vedere experimental această secvențializare este relativ clară, din punct de vedere clinic consecințele demonstrabile ale ischemiei acute tranzitorii apar variabil, în funcție atît de gradul ischemiei, cît și de particularități individuale. Elementul cel mai variabil este durerea care poate să lipsească chiar în ischemii foarte severe (de exemplu, infarctul nedureros). Așa cum a fost menționat, existența ei depinde atît de gradul ischemiei, cît și de particularități individuale ale „sistemului anginos de alarmă", respectiv ale percepției durerii. Existența a variate modificări secundare ischemiei acute a permis dezvoltarea a variate tehnici de evidențiere ale ischemiei, utilizabile în studiul clinic.

2. Conceptele „stunned myocardium" și „hibernating myocardium". Studiile efectuate asupra funcției miocardice în condițiile unei ischemii prelungite, în special în cursul intervențiilor chirurgicale de *by-pass* aortocoronarian sau de angioplastie coronară, au demonstrat unele aspecte particulare și care pot avea o semnificație deosebită pentru fiziopatologia cardiopatiei ischemice.

Astfel, sub termenul de „stunned myocardium" (miocard șocat sau paralizat), Braunwald și Kloner au descris în 1982 o disfuncție prelungită a miocardului consecutivă unei ischemii acute, sistată, însă, înainte de

definitivarea necrozei. Anomaliile funcționale miocardice sînt nu numai funcționale, dar și biochimice și ultrastructurale. În timpul ischemiei severe, dar reversibile, se produce o depleție de ATP intracelular, cu acumularea metaboliților săi. Funcția contractilă miocardică poate fi total suprimată (sugerînd miocard neviabil), pînă cînd depozitele de ATP se reconstituie ca urmare a restabilirii perfuziei. Acesta poate fi un proces care se petrece în timp, iar timpul și extensia recuperării funcționale depind de severitatea ischemiei inițiale, ca și de capacitatea de a se reforma depozitele de ATP. Recuperarea funcțională miocardică a fost obiectivată prin scintigrafia cu Talium-201 și studii tomografice cu emisie de pozitroni; ea poate avea loc după 24 de ore sau mai mult (5—7 zile) și se poate produce cu toată lipsa inițială de activitate miocardică segmentară și, ocazional, de prezența undei Q.

Termenul de „hibernating myocardium" (Rahimtoola, 1984) descrie o stare de disfuncție ventriculară stîngă de repaus datorită unei ischemii miocardice severe, persistente, cronică și care este reversibilă dacă raportul aport de oxigen/necesități este influențat favorabil prin restabilirea, eventual chirurgicală, a fluxului coronar. Această stare miocardică funcțională particulară rezultă, deci, dintr-o reducere a fluxului sanguin miocardic în repaus și redimensionarea funcției miocardice la nivelul în care fluxul sanguin și funcția sînt din nou în echilibru și ca rezultat nu apare nici necroza și nici simptome ischemice. Dacă relația aport/necesități este nefavorabil modificată, temporar sau permanent, atunci simptomele și semnele ischemiei și/sau necrozei apar din nou.

Conceptul „hibernating myocardium" a fost obiectivat prin studii complexe, efectuate în vederea revascularizării miocardice. S-a demonstrat că unele segmente miocardice care sînt akinetice/diskinetice, au perfuzia redusă, dar sînt metabolic active; ele sînt încă viabile și capabile de recuperare completă și chiar normalizare, ca urmare a chirurgiei de revascularizare. Recuperarea funcțională miocardiacă a fost dovedită prin venticulografie și prin dispariția defectelor de perfuzie la scintigrafia cu Talium-201, după *by-pass* aortocoronarian. Unele studii experimentale mai recente (Rocha-Sing și Karliner, 1988) au arătat că celulele miocardice de șobolan nou-născut, în cultură, își reduc funcția lor în condiții de hipoxie, dar aceasta revine la normal odată cu restaurarea oxigenului. Aceste date întăresc conceptul existenței unei funcții miocardice segmentare deprimate prin ischemie, dar cu metabolism activ, capabilă de ameliorare și chiar de normalizare.

Este foarte probabil că fenomenul de „hibernating myocardium" să fie prezent, mai adesea, în sindroame clinice în care este prezentă și ischemia nedureroasă ca: angina pectorală cronică, postinfarct miocardic, în disfuncția ventriculară de etiologie nesigură (cardiomiopatie ischemică) și la supraviețuitorii, resuscitați după oprire cardiacă.

3. Efectele de durată ale ischemiei. Studiul anatomopatologic al leziunilor din cardiopatia ischemică indiferent de formă, dureroasă sau nedureroasă, evidențiază două categorii de leziuni: leziunile vasculare coronare și leziunile miocardice. La acestea se pot adăuga, fără a fi obligatorii, leziuni valvulare degenerative, constînd în fibrozarea, cu sau fără depuneri calcare.

Scanned with OKEN Scanner

Leziunile, vasculare sînt, de regulă, de origine aterosclerotică. Ele sînt obișnuit difuze, interesînd toate trei trunchiurile majore. În cardiopatia ischemică nedureroasă, de altfel ca și în forma dureroasă fără infarct, plăcile de aterom pot fi, deseori, ulcerate, dar fără tromboză suprăadăugată. Se apreciază că trebuie să existe o stenoză de minim 50% a unui ram coronar, pentru a fi create premisele unei scăderi de flux coronarian și, deci, a unei ischemii. De regulă, stenozele ateroscleroase sînt ⩾70% în cardiopatia ischemică, indiferent de forma sa, dar factorii dinamici (spasmul, trombozele plachetare etc.), ca și creșterea necesităților miocardice în O_2, joacă un rol esențial în producerea ischemiei, chiar cronice.

Leziunea miocardiacă constă în fibroză, care uneori poate fi greu de observat macroscopic, alteori fibroza apare ca o rețea difuză interesînd întreg miocardul la secțiune. Fibroza difuză se poate combina cu leziuni cicatriceale de infarct vechi, subendocardic sau transmural, de diferite mărimi.

Microscopic, leziunea apare ca o fibroză perivasculară ce se întinde și îngroașă septurile fibroase normal existente în masa musculară miocardică și, rareori, izolează fibre musculare individuale sau grupuri mici de fibre. Fibrele miocardice sînt, deseori, atrofice și conțin lipocrom realizînd aspectul de atrofie brună. Fibroza tinde să aibă caracter segmentar și să nu fie difuză, decît în cazul cardiomiopatiei ischemice. Diferențierea de fibroza întîlnită în cardiomiopatia primitivă cu dilatație nu este totdeauna ușoară (vezi capitolul „Miocardite și cardiomiopatii").

Cordul în totalitate este de dimensiuni normale, deseori mai mic decît normal și, uneori, în caz de hipertensiune coexistentă sau insuficiență cardiacă congestivă, hipertrofiat și dilatat. Dilatația cardiacă, însă, poate apărea și în absența hipertensiunii arteriale, la bolnavi cu cardiopatie ischemică cu evoluție îndelungată, adesea în asociație cu una sau mai multe cicatrice de infarct (remodelare miocardică).

Studiile anatomopatologice nu au permis evidențierea unui tablou caracteristic cardiopatiei ischemice nedureroase. Asocierea unei leziuni vasculare ischemiante, de regulă aterosclerotice, cu fibroză miocardică și, deseori, atrofie brună a miocardului, permit numai diagnosticul de cardiopatie ischemică, fără a diferenția, prin aspectul leziunii sau gradul și întinderea ei, forma dureroasă fără necroză de cea nedureroasă.

CLASIFICAREA CARDIOPATIEI ISCHEMICE NEDUREROASE

Nu există, pînă în prezent, o clasificare unanim acceptată a cardiopatiei ischemice nedureroase, clasica împărțire în insuficiență cardiacă, tulburări de ritm și de conducere, moarte subită — cu precizarea originii lor ischemice — neacoperînd decît parțial această realitate clinică.

Conceptul de cardiopatie ischemică nedureroasă este prezent în restructurare, datorită, în primul rînd, posibilităților tehnice de explorare, care au permis izolarea și a altor situații, în care ischemia miocardică reprezintă un element major, actual sau cu valoare prognostică. Formele de manifestare clinică a cardiopatiei ischemice nedureroase corespund

Scanned with OKEN Scanner

diferitelor efecte funcționale miocardice ale ischemiei, putînd fi tulburări ale funcției mecanice (disfuncție miocardică diastolică, sistolică) sau ale funcției electrice (tulburări de ritm, conducere sau de morfologie electrocardiografică), așa cum rezulta din „cascada ischemică".

O posibilă clasificare mai cuprinzătoare a cardiopatiei ischemice nedureroase, este înscrisă în tabelul I.

Tabelul I

Forme de cardiopatie ischemică nedureroasă

1. Ischemia miocardică silențioasă (tranzitorie)
2. Modificări electrocardiografice ischemice stabile (Ischemie miocardică cronică electrocardiografică)
3. Insuficiența cardiacă de origine ischemică
4. Tulburări de ritm și de conducere ischemice
5. Moartea subită coronariană.

Ischemia miocardică silențioasă este acea formă de cardiopatie ischemică tranzitorie, care are ca expresie modificări electrocardiografice ale segmentului ST cu durată de minim un minut, de obicei repetitive și totdeauna nedureroase.

Modificările segmentului ST și/sau undei T sînt identificate prin monitorizare electrocardiografică sau prin monitorizare Holter ambulatorie și caracterul lor ischemic trebuie obiectivat prin alte metode de explorare, de obicei neinvazive (ECG de efort, scintigrafie de perfuzie cu Taliu-201). Ischemia silențioasă se întîlnește la persoane cu ateroscleroză coronară asimptomatică, în perioada postinfarct miocardic, în angina de piept stabilă și mai ales instabilă, ca și după intervențiile de revascularizație miocardică. Este posibil ca ischemia silențioasă să se întîlnească și în alte forme de cardiopatie ischemică nedureroasă, dar obiectivarea sa este legată de explorări mai complexe. Ea reprezintă o formă de cardiopatie ischemică asimptomatică, în sensul absenței durerii coronariene sau a echivalențelor sale.

Modificările electrocardiografice ischemice stabile *(ischemie miocardică cronică electrocardiografică)* reprezintă o altă formă relativ frecventă a cardiopatiei ischemice cronice. Originea ischemică a modificărilor segmentului ST și/sau undei T este prezumată pe baza contextului clinic, prezenței factorilor de risc coronarieni, eventualelor unde Q patologice — expresie a unor infarcte indolore — probelor de efort sau altor metode de explorare neinvazivă. Avînd în vedere caracterul relativ nespecific al anomaliilor segmentului ST și/sau undei T, ischemia miocardică cronică electrocardiografică este frecvent un diagnostic de excludere, deși este de preferat să fie confirmată prin alte metode neinvazive.

Această formă de cardiopatie ischemică este asimptomatică, în sensul absenței durerii, dar se poate însoți de manifestări de disfuncție miocardică, de grade variate; rezultă astfel că ea poate fi total asimptomatică sau cu simptome nedureroase variate, de origine cardiacă.

Insuficiența cardiacă de origine ischemică este o realitate clinică din ce în ce mai bine cunoscută, după reducerea incidenței insuficienței cardiace congestive de origine valvulară sau prin HTA. Clasic ea este

Scanned with OKEN Scanner

urmarea unui infarct miocardic întins, unor infarcte repetitive sau unui infarct de întindere medie, în condițiile unei afectări miocardice ischemice cronice, prin boală coronariană multivasculară. Infarctul antecedent insuficienței cardiace poate să fi fost tipic (cu dureri coronariene) sau silențios (fără dureri). Prezența unui anevrism ventricular postinfarct este relativ frecventă, dar inconstantă. Cînd ischemia miocardică cronică, care nu exclude episoade ischemice silențioase, este difuză, rezultat de obicei al unei afectări multivasculare, se poate realiza tabloul de cardiomiopatie cu dilatație sau, mult mai rar, tablou de cardiomiopatie restrictivă. Ambele tipuri hemodinamice de cardiomiopatii ischemice se însoțesc, de obicei, de insuficiență cardiacă. Originea ischemică a acestor forme de cardiomiopatii trebuie dovedită nu numai prin studiu electrocardiografic, dar mai ales prin scintigrafia de perfuzie cu Taliu-201 și coronarografie. În final, diagnosticul este nu numai de excludere a altor tipuri etiologice de cardiomiopatii, cît mai ales de confirmare a bolii coronariene extensive.

Tulburările de ritm și de conducere de origine ischemică reprezintă o formă clasică de cardiopatie ischemică nedureroasă. Adesea disritmiile sînt singura expresie a bolii coronariene, dar mai adesea ele coexistă cu alte tipuri de cardiopatie ischemică nedureroasă și cu prezența factorilor de risc coronarieni. Originea ischemică a aritmiilor trebuie dovedită prin alte metode de evidențiere a cardiopatiei ischemice.

Moartea subită coronariană poate fi unica manifestare a unei aterosclerozе coronare semnificative, însoțită de ischemie nedureroasă. Ea poate însă urma oricărei forme de cardiopatie ischemică nedureroasă, ca și oricărei forme de cardiopatie ischemică dureroasă.

Formele de cardiopatie ischemică nedureroasă descrise pot evolua tot timpul păstrîndu-și același tip clinic sau pot evolua succesiv, trecînd de la o formă la alta, în variate combinații. Uneori însă formele nedureroase pot precede sau urma unei forme de cardiopatie ischemică dureroasă, după cum pot să coexiste. Astfel, această coexistență de forme și posibilități de trecere dintr-o formă în alta face, fără îndoială, artificială și deseori incompletă orice încercare de clasificare și sistematizare. În fapt, cardiopatia ischemică reprezintă un spectru continuu de realități clinice sau paraclinice, care au ca element comun ischemia, dureroasă sau nedureroasă, și care trebuie obiectivată prin metode cît mai precise, în afara descrierii clinice.

În terminologia cardiologică a ultimilor ani se folosește frecvent termenul de ischemie miocardică asimptomatică. Acest concept, fără unele precizări, poate conduce la erori de interpretare. În sens restrîns, ischemia miocardică asimptomatică este echivalentă cu ischemia silențioasă (tranzitorie), în opoziție cu ischemia simptomatică, mai precis însoțită de durere coronariană. În sens larg însă ischemia miocardică asimptomatică sau boala ischemică asimptomatică cuprinde un spectru mult mai larg de realități clinice, care au în comun absența durerii sau a unor manifestări funcționale cardiace specifice (tabelul II).

Apare, astfel, evident că ischemia miocardică asimptomatică, înțeleasă, în sens larg, grupează diverse forme de cardiopatie ischemică nedureroasă și reprezintă un concept de lucru, cu utilitate practică.

Scanned with OKEN Scanner

Forme de ischemie miocardică asimptomatică *Tabelul II*

1. Ischemia silenţioasă (tranzitorie)
2. Modificări electrocardiografice ale segmentului ST-T (dovedite ischemice)
3. Tulburări de ritm şi de conducere ischemice asimptomatice
4. Infarct de miocard silenţios (fără dureri coronariene sau alte manifestări sugestive)
5. Supravieţuitori asimptomatici după oprire cardiacă primară (moarte subită coronariană)
6. Ateroscleroză coronară semnificativă, ignorată şi asimptomatică, asociată, de regulă, cu factori de risc coronarieni majori.

Întrucît diverselor forme de cardiopatie ischemică, anterior prezentate, le lipseşte un element important dar nu indispensabil, al ischemiei miocardice — durerea — rezultă că precizarea lor se bazează pe alte criterii sau metode care trebuie să obiectiveze ischemia, tranzitorie sau cronică. Studiul metodelor de explorare a ischemiei miocardice constituie astfel un element indispensabil în definirea bolii ischemice nedureroase.

METODE DE EXPLORARE ALE ISCHEMIEI MIOCARDICE

Explorarea diagnostică a unui bolnav cu ischemie miocardică atît permanentă cît şi tranzitorie cuprinde variate metode care caută să evidenţieze diversele elemente ale „cascadei ischemice" (tabelul III).

Explorarea clinică îşi găseşte şi ea locul în această suită, odată cu apariţia elementului care o face posibilă — durerea. În cazul bolii ischemice nedureroase, apare evident că metodele de explorare ale ischemiei ocupă un loc dominant.

Încercările de ierarhizare valorică a diverselor metode de detecţie a ischemiei depind clasic de sensibilitatea şi specificitatea tehnicilor studiate. Un alt parametru intervine însă în determinarea însăşi a acestor caracteristici, şi anume prevalenţa bolii în populaţia studiată. Sensibili-

Explorarea ischemiei miocardice *Tabelul III*

Cascada ischemică	Metode de explorare
Perfuzie inadecvată ↓ Modificări metabolice (metab. anaerob) ↓ Modificări hemodinamice ↓ Modificări electrofiziologice ↓ Durerea	Scintigrafia de perfuzie Tomografia de emisie pozitronică Dozări în sîngele venos coronar Ventriculografie (izotopică sau sîngerîndă) Ecografie 2D Electrocardiografie (de repaus, de efort sau Holter) Studiu clinic

Scanned with OKEN Scanner

tatea și specificitatea unei metode de diagnostic (inclusiv cea clinică — evaluarea durerii) se supune teoremei lui Bayes.

Aceasta susține că o modificare aparent pozitivă a unui test diagnostic reprezintă în mod real boala (real pozitiv), cu atît mai frecvent cu cît incidența bolii este mai mare în grupul de populație studiat. La un individ dintr-un grup cu incidență mare a unei suferințe, existența unui test pozitiv reprezintă probabil și existența suferinței respective, în timp ce la un individ dintr-un grup cu incidență mică a aceleiași

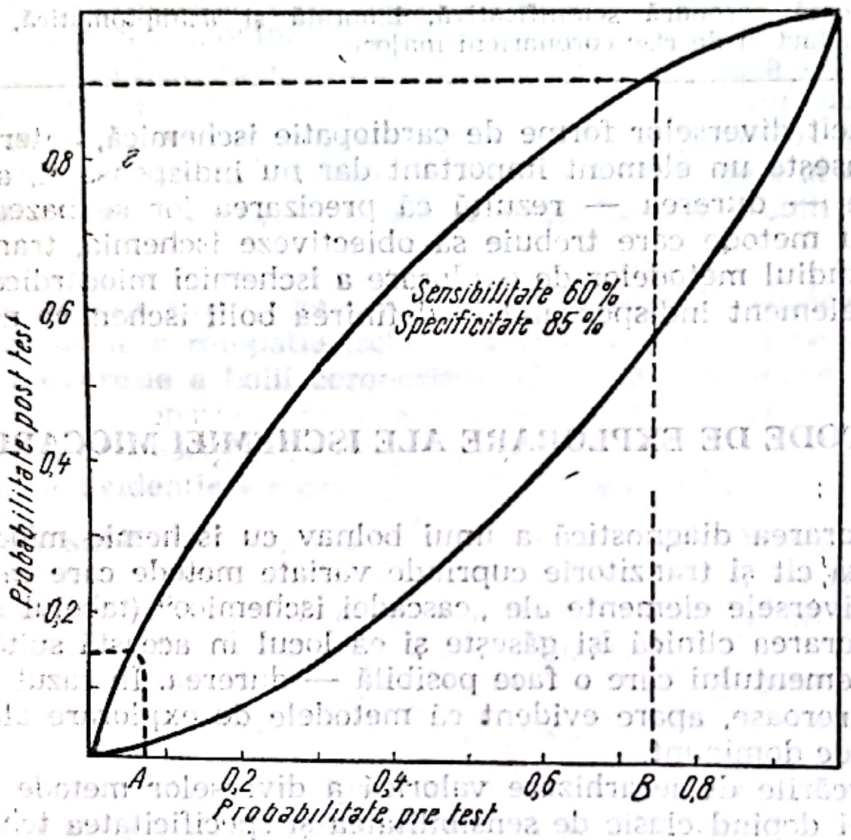


Fig. 4 — Relația între probabilitatea de existență a unei boli înainte și după efectuarea unui test diagnostic (de ex. ECG cu sensibilitate 60% și specificitate 85% pentru cardiopatia ischemică) (Teorema Bayes). Pct. A: La o probabilitate mică — pretest un rezultat pozitiv crește nesemnificativ probabilitatea posttest.
Pct. B: la o probabilitate mare pretest — un rezultat pozitiv crește probabilitatea posttest.

afecțiuni existența unui rezultat similar este mai probabil un „fals pozitiv".

De exemplu, existența unei subdenivelări ST (>1 mm) interpretată ca patologică la testul de efort la un bărbat de peste 50 ani cu angină este practic sigur expresia unui episod ischemic, în timp ce aceeași modificare la o femeie tînără asimptomatică este probabil nesemnificativă (fals pozitivă). Se stabilește, astfel, o relație între probabilitatea de existență a bolii înainte și după efectuarea unui test diagnostic (fig. 4.). Este astfel evidențiat că metodele de explorare ale ischemiei miocardice au o sensibilitate și specificitate mai mare în forma dureroasă, decît în car-

diopatia ischemică nedureroasă, ceea ce complică lucrurile din punct de vedere al confirmării ischemiei.

În fapt această problematică este determinată de absența unei metode diagnostice care să reprezinte un real „standard de aur" în diagnosticul cardiopatiei ischemice, dureroase sau nedureroase, adică o metodă care să fie absolut specifică și perfect sensibilă.

Aceste considerente trebuie reținute în interpretarea tuturor explorărilor diagnostice, ignorirea lor fiind responsabila de „proliferarea" nejustificată a unor diagnostice, cum este cel al cardiopatiei ischemice nedureroase, uneori cu consecințe psihogene imprevizibile pentru bolnavi.

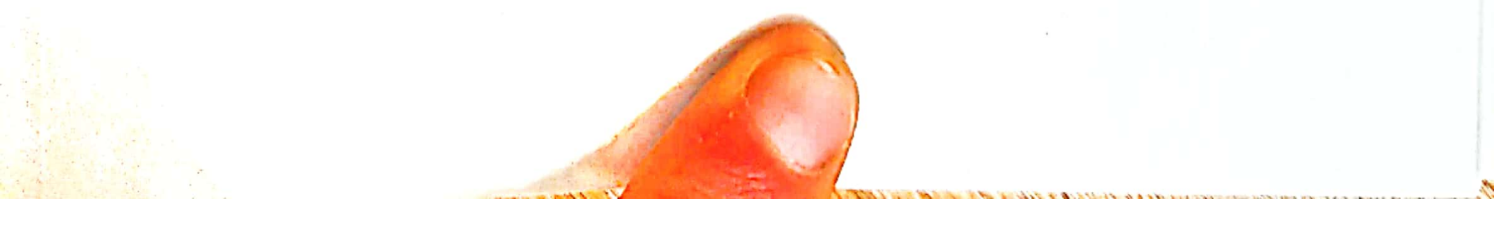
Angiografia coronariană nu reprezintă nici ea un „standard de aur", deoarece pot exista leziuni coronariene (evidente angiografic) care să nu producă ischemie și poate exista ischemie în condițiile unei coronarografii normale (stenoză aortică, spasm coronarian, sindromul X).

a) **Electrocardiograma de repaus.** Detectarea cardiopatiei ischemice nedureroase prin electrocardiograme standard reprezintă probabil problema cea mai comună, dar și cea mai grea, pentru practica cardiologică curentă. Dacă o înregistrare electrocardiografică efectuată în timpul unui simptom ischemic (exemplu clasic: durere) prezintă modificări ST-T (subdenivelări sau mai rar supradenivelări semnificative ale segmentului ST și/sau modificări ale undei T — negativare sau, mai rar, unde T ample, simetrice —), acestea sînt foarte probabil expresia ischemiei. Aceleași modificări existente permanent la o persoană asimptomatică pun însă probleme dificile de diagnostic. Trebuie subliniat că existența unor modificări morfologice ST-T, înregistrate pe o electrocardiogramă standard, nu echivalează cu existența cardiopatiei ischemice și această confuzie este la originea unui număr foarte mare de erori de diagnostic.

Modificările segmentului ST și undei T considerate în mod curent sugestive pentru ischemie miocardică, reprezintă, în fapt, aspecte electrocardiografice nespecifice, fiind expresia unui număr foarte mare de situații ce se întind de la variante ale normalului, la boli cardiace grave, altele decît cardiopatia ischemică (tabelul IV). Levine a realizat o listă incompletă ce însumează 67 cauze de anomalii ST-T.

O deviație a segmentului ST în repaus stabilă (subdenivelare, rar supradenivelare) este foarte adesea expresia unei suferințe sau stări neischemice — la persoane asimptomatice — fiind, fie o variantă a normalului, fie datorită unor factori extracardiaci (de altfel numeroși), fie secundară tahicardiei sau unei tulburări de conducere sau hipertrofiei ventriculare. Modificările undei T sînt și mai puțin specifice și nerevelatoare de ischemie, putînd fi expresia unor condiții necardiace (hiperventilație, variații de temperatură), a unor influențe neurogene, metabolice sau farmacologice, sau unor boli necardiace. De altfel, anomaliile nespecifice ale segmentului ST și undei T sînt printre cele mai comune modificări ECG, întîlnite la aproximativ 50% din traseele electrice anormale din spitalele generale. Unii autori au găsit modificări neischemice ale undei T la 2,4% pînă la 4,5% din electrogramele de rutină.

Diagnosticul cardiopatiei ischemice la un individ asimptomatic, bazat numai pe modificări electrocardiografice stabile de repaus, reprezintă o eroare de concepție. El trebuie făcut cu multă circumspecție, cu eva-



Scanned with OKEN Scanner

Tabelul IV

Cauzele principale de modificări ale fazei de repolarizare electrocardiografică, în afara ischemiei

1. Subdenivelări ale segmentului ST
   — Tahicardie pe cord sănătos
   — Distonii vegetative
   — Efect digitalic sau chinidinic
   — Tulburări electrolitice (hipopotasemie, hipomagneziemie)
   — Hipertrofie ventriculară stîngă
   — Pericardite
   — Miocardite
   — Cardiomiopatii
2. Supradenivelări ale segmentului ST
   — Vagotonie
   — Sindrom de repolarizare precoce (variantă a normalului)
   — Hipotermie
   — Hiperkaliemie
   — Pericardită acută
3. Unde T negative
   — Variante normale poziționale (T negativ în D III sau V_{1-2})
   — Modificări posthiperventilație
   — Modificări ortostatice
   — Modificări postprandiale
   — Hipokaliemie
   — Hipertrofie ventriculară stîngă
   — Cord pulmonar acut
   — Pericardită
   — Miocardită
   — Suferințe abdominale (colecistită, pancreatită acută, vagotomie tronculară)
4. Unde T ample pozitive, simetrice
   — Indivizi tineri sănătoși
   — Vagotonie
   — Hiperkaliemie
   — Suprasolicitare diastolică ventriculară stîngă
   — Pericardită acută
   — Leziuni cerebrale acute (traumatism, accident vascular etc.)

luare obligatorie a tuturor datelor clinice — inclusiv cu identificarea factorilor de risc coronarieni — și după efectuarea unor teste farmacologice (încărcare cu K^+, beta-blocante etc.). Nu trebuie omis principiul teoremei lui Bayes la persoanele asimptomatice, fapt care explică proporția mare de rezultate fals pozitive obținute prin examenul ECG.

Cu toată nespecificitatea modificărilor ST-T la persoane asimptomatice, ele pot fi indicative de ischemie miocardică cronică în cel puțin cîteva situații particulare: în prezența unor unde Q patologice (expresie probabilă a unui infarct vechi, silențios); în prezența mai multor factori de risc majori coronarieni; în cazul modificărilor ST-T persistente sau progresive în timp, fără explicație; în cazul coexistenței cu un grad de cardiomegalie fără cauză precizată.

Caracterul nespecific al modificărilor ST—T impune ca diagnosticul de cardiopatie ischemică nedureroasă să nu se formuleze numai pe ECG de repaus, ci în contextul datelor clinice și al evaluării prin alte metode neinvazive, care furnizează date mai specifice.

b) **Monitorizarea continuă a electrocardiogramei.** Monitorizarea continuă electrocardiografică este o metodă aproape general aplicată bolna-

Scanned with OKEN Scanner

vilor din unitățile de îngrijire coronariană, care au suspiciunea clinică sau diagnosticul cert de „accidente coronariene acute" (infarct miocardic, angină instabilă). Metoda identifică nu numai aritmiile periculoase, dar și unele modificări pasagere ale segmentului ST și/sau undei T, sugerînd episoade de ischemie tranzitorie.

Modificări tranzitorii ale fazei de repolarizare au fost semnalate de mai mulți cercetători, între care de Chierchia și colab. și Strano și colab. (1988) la bolnavi cu angină pectorală stabilă și de Armin și colab. (1988) la bolnavi cu angină instabilă sau după angioplastie coronară. Din totalul episoadelor de modificări ST-T tranzitorii înregistrate la monitorizare de 24 ore, între 75,8% și 84% au fost neînsoțite de dureri coronariene.

Originea lor ischemică a fost confirmată, de exemplu, în studiul lui Chierchia și colab. de creșterea concomitentă a presiunilor diastolice ventriculare (modificare hemodinamică) și de o extracție crescută de O_2 în sîngele coronar. Numărul mai mare de episoade ischemice asimptomatice (nedureroase), în comparație cu cele dureroase, subliniază că durerea coronariană nu este un marker sensibil al ischemiei miocardice tranzitorii.

Metoda monitorizării electrocardiografice continue, dificilă din punct de vedere tehnic, deoarece presupune stocarea tuturor informațiilor, are avantajul față de monitorizarea Holter a unei sensibilități mai mari, deoarece înregistrează mai mult de două derivații. Prin această metodă subdenivelările de ST mai mici de 1 mm, s-au datorat unor artefacte în peste 95% din cazuri; cînd subdenivelarea ST a depășit 1 mm, ECG în 12 derivații a confirmat modificări patologice în 93% din cazuri (Th. Armin, 1988).

Întrebuințarea monitorizării continue electrocardiografice pentru identificarea modificărilor ST tranzitorii furnizează informații nu numai asupra prevalenței ischemiei tranzitorii, cel mai adesea silențioasă, la unele grupe de bolnavi coronarieni, dar pare a avea și o valoare prognostică. Gottlieb și colab. (1986), Nademanee și colab (1987) au arătat că modificărilor ECG tranzitorii repetitive de tip ischemic — silențioase sau dureroase în aceeași măsură — la bolnavi cu angină instabilă —, sînt predictive de evenimente coronariene majore (infarct miocardic, moarte subită, necesitate de revascularizație miocardică), chiar dacă aceștia sînt stabilizați clinic.

Metoda, însă, în ansamblu, are o aplicare limitată, la un grup confirmat cu boală ischemică, pentru a descoperi ischemia silențioasă.

c) Testul de efort. Testul de efort, efectuat după protocoale corecte, reprezintă metoda cea mai simplă și cea mai uzitată de studiu și explorare a cardiopatiei ischemice; el trebuie considerat, în multe cazuri, drept extensia istoricului și a examinării fizice a cardiacului sau a pacientului suspectat de cardiopatie ischemică.

Parametrii urmăriți în testul de efort sînt multipli (electrocardiografici, hemodinamici, capacitatea de efort măsurată în consum de O_2 etc.), dar cei electrocardiografici, studiați separat sau în corelație cu alții, sînt cei mai amplu folosiți. Modificările segmentului ST de efort constituie cea mai cunoscută și utilă variabilă electrocardiografică pentru diagnosticul bolii coronariene. Se știe însă că rezultatele ECG de efort depind

Scanned with OKEN Scanner

de prevalența bolii în populația studiată, conform teoremei Bayes, astfel încît specificitatea și sensibilitatea modificărilor ST de efort este diferită în boala coronară confirmată sau la persoane asimptomatice. Dacă pentru o boală coronară semnificativă, confirmată angiografic, subdenivelările ST$\geqslant$1 mm, orizontale sau descendente, cu durată peste 0,8 sec. au, în medie, o specificitate de 80% și o sensibilitate de 60%, în schimb la persoane asimptomatice rezultatele au limitări serioase. Astfel, într-un screening efectuat la indivizi asimptomatici în 10 studii prospective cumulate pe 19 805 indivizi, urmăriți în medie 7 ani și o incidență a bolii coronariene de 5%, sensibilitatea a fost de 43%, specificitatea de 90% și valoarea predictivă de numai 20% (Detrano și Froelich, 1988). Informațiile obținute la persoane asimptomatice pot fi optimizate dacă se aplică cîteva reguli suplimentare:

a) subdenivelarea ST, considerată semnificativă, are valoare predictivă mai mare, cînd se înregistrează în mai multe derivații, fără ca acestea să poată preciza însă aria ischemică;

b) subdenivelarea ST în derivațiile inferioare este, cel mai adesea, datorită repolarizării atriale, de unde necesitatea unor noi criterii diagnostice;

c) supradenivelarea ST$\geqslant$2 mm, deși se întîlnește rar, semnifică spasm de efort sau leziune obstructivă fixă severă cu anomalie de motilitate a peretelui ventricular în regiunea explorată, de origine ischemică;

d) unele anomalii electrocardiografice, ca și disfuncția mecanică ventriculară, pot urma efortului de unde necesitatea urmăririi testului 6—10 minute;

e) testul de efort, în plus față de modificările ECG, furnizează informații asupra funcției ventriculului stîng și răspunsului hemodinamic la stress, elemente importante în evaluarea testului;

f) multiple circumstanțe pot produce un test de efort fals pozitiv (tabelul V).

Tabelul V

Condiții și circumstanțe care pot produce un test de efort fals pozitiv

Valvulopatii și cardiopatii congenitale
Cardiomiopatii
Blocul de ramură dreaptă
Hipertrofia ventriculară stîngă
Hipertensiunea arterială
Sindromul de preexcitație
Prolaps mitral
Anemie
Administrare de droguri (digitală)
Diselectrolitemii
Efort brusc, excesiv
Dublu produs excesiv
Sistem de derivații și echipament necorespunzătoare
Criterii de interpretare incorecte

În concluzie, deși testul de efort are unele avantaje evidente, prin înregistrări în mai multe derivații decît în monitorizarea Holter, el are o valoare diagnostică relativ limitată la indivizi asimptomatici; el nu furnizează semne precise de boală coronariană, ci numai crește probabilitatea de boală, care necesită să fie confirmată sau infirmată prin alte

Scanned with OKEN Scanner

metode de explorare cu valoare complementară. Pentru o parte din persoanele suspecte de cardiopatie ischemică nedureroasă ca, de exemplu, în ischemia miocardică silențioasă, în modificările ECG stabile de repaus, în unele aritmii și la supraviețuitorii după un episod de oprire cardiacă resuscitați, testul de efort are o valoare diagnostică și prognostică neîndoielnică.

d) **Monitorizarea electrocardiografică ambulatorie (Holter).** Cu aproape trei decenii înainte, Holter a demonstrat că monitorizarea ECG ambulatorie este utilă nu numai la identificarea aritmiilor, dar și în detectarea și urmărirea sub tratament a ischemiei miocardice. Perfecționările tehnice actuale și studiile ample efectuate prin monitorizarea Holter în diversele forme de cardiopatie ischemică au dovedit că metoda este extrem de utilă nu numai pentru diagnosticul ischemiei tranzitorii, dar și pentru înțelegerea fiziopatologiei ischemiei miocardice.

Folosirea monitorizării Holter, a arătat că pacienții cu diverse forme de boală coronară au frecvente episoade de modificări (subdenivelări) ale segmentului ST — documentate ca ischemie miocardică — însoțite sau nu de simptome (durere). Episoadele de ischemie miocardică identificate prin monitorizarea ECG ambulatorie, neînsoțite de durere, au fost clasificate ca ischemie miocardică silențioasă; ele ar fi de 3—4 ori mai frecvente decît ischemia miocardică dureroasă. Astfel monitorizarea Holter a devenit o metodă extrem de valoroasă în diagnosticul cardiopatiei ischemice, dureroase, dar mai ales indolore (asimptomatice).

Există diferențe notabile între cele trei metode care folosesc electrocardiografia pentru studiul cardiopatiei ischemice. Electrocardiograma standard, în 12 derivații, se folosește pentru a identifica ischemia miocardică persistentă, precum și magnitudinea (exprimată prin denivelarea segmentului ST) și extensia acesteia (numărul de derivații cu modificări semnificative); rareori ea surprinde ischemia miocardică tranzitorie. Proba de efort, în afara măsurării capacității funcționale și a competenței hemodinamice și cronotrope, este folosită pentru a provoca și revela ischemia miocardică potențial indusă. La fel ca ECG standard, ECG de efort — cînd folosește 12 derivații pentru examinarea modificărilor segmentului ST — relevă informații privind magnitudinea și extensia ischemiei miocardice. În contrast, monitorizarea ECG ambulatorie se folosește pentru a evalua ischemia miocardică care se produce în timpul activităților zilnice sau spontan, însoțită sau nu de simptome, precum și frecvența și durata acestor episoade ischemice în decursul unei urmăriri de 24 ore.

Electrocardiografia ambulatorie (Holter) folosește 2 sau 3 derivații bipolare (CM-V_3, CM-V_5, CC-V_5 sau aVF modificat) pentru a detecta frecvența sau durata episoadelor ischemice, precum și magnitudinea ischemiei anterolaterale și inferioare.

Episoadele ischemice în monitorizarea ECG ambulatorie sînt definite prin criterii arbitrare, dar unanim acceptate: subdenivelarea tranzitorie a segmentului ST mai mare de 1 mm față de linia de bază (fără deplasarea acesteia în repaus), cu o durată de 0,08 secunde după punctul J. modificarea ST trebuie să aibă o durată de minim 1 minut. De obicei ischemia tranzitorie este silențioasă, dar poate fi însoțită și de dureri,

Scanned with OKEN Scanner

episoadele cu angină avînd, în general, o durată mai mare a modificărilor ECG și o depresie mai accentuată a segmentului ST.

Recent, s-a atras atenția asupra creșterii amplitudinii undei S a complexului QRS, fie precedînd, fie însoțind virtual toate episoadele de subdenivelare ST ischemice. Acest element electrocardiografic suplimentar, pare să fie corelat cu severitatea subdenivelării segmentului ST și poate servi ca un semn sensibil adițional de ischemie miocardică în electrocardiografia ambulatorie.

Validitatea modificărilor segmentului ST în monitorizarea Holter, ca expresie sigură a ischemiei, a fost dovedită de studiile efectuate cu metode complementare sau mai sensibile. Astfel studiile lui Deanfield, utilizînd tomografia cu emisie pozitronică cu rubidiu-82, au dovedit că subdenivelările orizontale ST mai mari de 1 mm, mai lungi de 1 minut, reprezintă în mod real episoade de ischemie. Totuși modificările electrocardiografice nu evidențiază probabil toate episoadele ischemice, așa cum au arătat studiile radionucleare de explorare a perfuziei sau performanței miocardice în condiții de efort sau ambulator. Deanfield (1984, 1986) și Shea (1985) au dovedit, folosind tomografia cu emisie pozitronică cu rubidiu-82, episoade ischemice asimptomatice induse prin fumat, stres mental și test la rece, în care nu apar și modificări electrice.

În aprecierea modificărilor ST ambulatorii, ca expresie a ischemiei miocardice, trebuie să se țină seama de numeroși factori, clinici și tehnici, care pot afecta segmentul ST. Astfel monitorizarea Holter poate detecta modificări ST la indivizi normali (sănătoși), cu o incidență variind după studii între 0% și 39%. Datele „fals pozitive" rezultă, în principal, din numeroasele circumstanțe clinice și tehnice care pot modifica segmentul ST, precum și din lotul de subiecți asupra cărora se efectuează explorarea. Printre factorii care afectează segmentul ST în afara ischemiei miocardice, sînt de luat în considerare: hipertrofia ventriculară, tulburările electrolitice, tulburările de conducere, agenți farmacologici (digitala, chinidina). De asemenea, unele condiții fiziologice, ca modificările de poziție a corpului, modificările postprandiale, hiperventilația, tulburările vegetative pot produce subdenivelări nespecifice ale segmentului ST. Din această cauză majoritatea studiilor privind modificările ST în monitorizarea ECG ambulatorie exclud pacienții cu aceste condiții patologice și fiziologice și, în general, persoanele care au modificări ST de repaus.

Factorii tehnici care influențează segmentul ST în ECG ambulatorie includ tipul de derivații bipolare utilizate, criteriile de identificare a modificărilor segmentului ST ischemice, tehnologia folosită — Holter convențional sau „solid-state tehnology". În plus, față de aceste condiții clinice și tehnice, populația investigată cu mică prevalență a cardiopatiei ischemice, are o mare rată de rezultate fals pozitive, conform teoriei Bayesiene. Din aceste rațiuni practice evaluarea segmentului ST în ECG ambulatorie, pentru detectarea ischemiei miocardice, trebuie să fie, în primul rînd, indicată la persoanele cu boală coronară documentată sau dovedită. Astfel, pacienții cu factori de risc sau simptoame sugerînd o boală ischemică, trebuie să efectueze după evaluarea clinică și electrocardiografică de repaus, o probă de efort diagnostică pentru a documenta prezența ischemiei, extensia și severitatea sa. Cînd cardiopatia ischemică a fost detectată, evaluarea episoadelor ischemice tranzitorii în timp de

Scanned with OKEN Scanner

24 ore de activitate obișnuită, frecvența și durata lor, poate fi realizată prin ECG ambulatorie, cu grija eliminării factorilor neischemici care pot influența segmentul ST. Din această cauză, ECG ambulatorie nu trebuie folosită ca test diagnostic inițial sau unic pentru cardiopatia ischemică, decît poate cu excepția cazurilor suspectate de angina Prinzmetal cu spasm coronar (Kenedy, 1989).

Durata optimă pentru monitorizarea ECG ambulatorie în detectarea ischemici miocardice tranzitorii se apreciază a fi de 24 ore pentru studii clinice, dar o înregistrare de 48 ore este necesară pentru evaluarea efectelor unor intervenții terapeutice sau pentru cercetări științifice. Variabilitatea zilnică la același individ a numărului episoadelor ischemice, a duratei lor și a amplitudinii modificărilor ST, explică recomandările diferențiate privind durata monitorizării Holter.

Evaluarea comparativă a monitorizării ECG ambulatorie față de proba de efort arată la bolnavii cu boala coronariană, confirmată angiografic, o sensibilitate similară pentru cele două metode: sensibilitate 77% pentru monitorizarea Holter 48 ore și 73% pentru testul de efort (Quyyumi și colab. 1987).

Pe baza numeroaselor studii publicate privitor la această problemă, Epstein și colab. (1988) conchid că: 1) ischemia detectată prin monitorizarea ECG ambulatorie este aproape totdeauna detectată prin testul de efort; 2) numai pacienții la care ischemia ECG este indusă la nivel de efort mic, au episoade ischemice frecvente și prelungite la monitorizarea Holter; 3) la pacienții la care ischemia miocardică nu apare la testul de efort sau apare numai la niveluri mari de efort, ischemia silențioasă la monitorizarea ECG ambulatorie este rar prezentă.

Cele două tipuri de metode — proba de efort și monitorizarea ECG ambulatorie — apar complementare, identificînd aspecte diferite ale ischemiei miocardice și „încărcarea ischemică totală"; ele constituie metodele cele mai ușor utilizabile în evidențierea ischemiei miocardice nedureroase.

e) Metode de explorare radioizotopice. Metodele de explorare radioizotopice, în continuă extensie prin tehnicile noi introduse, ocupă în prezent un rol major în diagnosticul neinvaziv al cardiopatiei ischemice (vezi cap. „Explorarea radioizotopică a inimii"), indiferent de forma sa; ele pot evidenția tulburările de perfuzie miocardică, anomaliile de contracție ventriculară, diverși indici de performanță ventriculară și chiar tulburări metabolice de la nivelul miocardului ischemic.

Scintigrafia de perfuzie cu Taliu-201, efectuată în repaus, în timpul efortului sau după administrarea de dipiridamol, obiectivează ischemia, cu o sensibilitate de 80—90% și o specificitate de 90%. Ea confirmă diagnosticul pozitiv de cardiopatie ischemică, sugerează prezența bolii coronariene multivasculare și localizarea sa topografică și evaluează semnificația funcțională a unei stenoze coronare. Ameliorarea recentă a tehnicii, tomografia computerizată cu emisia unică pozitronică cu Taliu, pare a crește și mai mult sensibilitatea și specificitatea metodei.

Pentru diagnosticul diverselor forme de cardiopatie ischemică nedureroasă, scintigrafia miocardică de perfuzie cu Taliu-201, ocupă un loc esențial, confirmînd diagnosticul în cazul pozitivității sale și infirmîndu-l

Scanned with OKEN Scanner

cînd tulburările de perfuzie sînt absente. Ea are valoare diagnostică deosebită la persoanele asimptomatice cu probă de efort electrocardiografică pozitivă sau neconcludentă, în cazul cardiomiopatiei ischemice sau a tulburărilor de ritm și de conducere cu risc vital, care nu au o etiologie evidentă.

Angiografia radioizotopică (ventriculografia) tinde, de asemenea, să devină o metodă majoră de diagnostic în cardiopatia ischemică nedureroasă. Este cunoscut că ventriculografia izotopică poate preciza diagnosticul de cardiopatie ischemică, cînd sînt prezente două criterii: absența creșterii FE a ventriculului stîng, cu mai mult de 5% după efort; apariția unei disfuncții segmentare ventriculare de efort.

Întrucît cardiopatia ischemică, indiferent de forma sa dureroasă sau nedureroasă este o afecțiune segmentară, disfuncția segmentară de repaus, dar mai ales de efort, este un criteriu specific de ischemie miocardică, în condițiile unei tehnici riguroase și dacă se exclud rarele cazuri de disfuncție segmentară în absența bolii coronare. Metoda are a sensibilitate de 85—95% și specificitate de 95%.

Indicii radionucleari de performanță ventriculară — în special FE — sînt din ce în ce mai folosiți în evaluarea diagnostică și prognostică a cardiopatiei ischemice nedureroase. Studii mai recente tind să demonstreze că acești indici sînt mai sensibili decît ECG pentru detectarea ischemiei miocardice în timpul efortului, stresului mental și a altor forme fiziologice de stimulare. Astfel absența creșterii FE cu $\geqslant 5\%$ la efort sau chiar scăderea sa reprezintă un criteriu hemodinamic acceptat de cardiopatia ischemică, dacă sînt excluse alte afecțiuni cardiace care să inducă această anomalie. Recent (1988) s-a introdus o tehnică perfecționată de evidențiere a disfuncției ventriculare ischemice de efort sau la stres mental, cu ajutorul unui aparat de scintilație portabil (VEST) combinat cu un Holter ECG. Cu ajutorul metodei VEST se poate obiectiva descreșterea tranzitorie a FE a ventriculului stîng, la persoane asimptomatice cu boală coronară prezentă, în special în cazul ischemiei silențioase.

O descreștere a FE a ventriculului stîng $\geqslant 5\%$ și cu durata $\geqslant 1$ minut a fost definită ca o disfuncție ventriculară ischemică, modificare caracteristică în ischemia silențioasă, ca și în ischemia însoțită de dureri. S-a remarcat că unele episoade de disfuncție ventriculară tranzitorie, nu se însoțesc de modificări ECG ischemice caracteristice, element care verifică, odată mai mult, evenimentele „cascadei ischemice". Studiile preliminare și comparative efectuate cu metoda VEST sugerează că modificările ECG la monitorizarea Holter, pot fi un index relativ insensibil pentru ischemia miocardică tranzitorie de efort sau stres mental și că monitorizarea radionucleară ambulatorie poate constitui o modalitate utilă de detectare a ischemiei silențioase, la persoane cu boală coronară (La Veau și colab. 1989).

f) Strategia evaluării ischemiei nedureroase. Diversele metode folosite pentru diagnosticul cardiopatiei ischemice evidențiază diverse etape ale cascadei ischemice (vezi tabelul III). Ele se aplică însă diferențiat în raport cu forma clinică a cardiopatiei ischemice, pornindu-se de la metodele cele mai simple — uneori decisive — spre altele mai complexe. În

Scanned with OKEN Scanner

cazul cardiopatiei ischemice nedureroase, rezultatele real pozitive ale evaluării sînt obținute cu metode mai fine și foarte adesea prin două metode complementare. Cum nici una dintre metode nu are o sensibilitate și specificitate absolută și cum costul și facilitatea de efectuare și interpretare variază de la una de alta, în planificarea evaluării unei suspiciuni diagnostice de ischemie miocardică trebuie ținut seama de toți acești factori.

Punctul final al evaluării diagnostice îl reprezintă metoda cu riscul și disconfortul cel mai mic, dar care permite o decizie terapeutică majoră. Această metodă este angiografia coronară, care, evidențiind localizarea, tipul și extinderea leziunii coronariene, decide în favoarea opțiunii medicale sau chirurgicale de tratament. Coronarografia nu evidențiază decît anomalia coronară și nu ischemia miocardică, astfel încît datele furnizate de ea trebuie completate printr-o altă metodă suplimentară.

Punctul de pornire al evaluării îl reprezintă stabilirea categoriilor ce trebuie investigate. Pentru diagnosticul cardiopatiei ischemice nedureroase aceste categorii nu sînt bine precizate, întrucît însăși conceptul acestei forme de boală coronariană este incomplet definit. Într-un plan posibil de investigare ar putea intra: a) indivizii asimptomatici cu factori de risc coronarieni majori; b) bolnavii cu dureri posibil anginoase, atipice; c) bolnavii cu dureri toracice nespecifice și care cumulează și factori de risc; d) bolnavi cu disfuncție ventriculară stîngă minimă de cauză neprecizată, ca și cei cu HVS de cauză neclară; e) unele categorii speciale cu risc profesional care impun excluderea cardiopatiei ischemice (piloți, controlori de trafic aerian, mecanici de trenuri etc.).

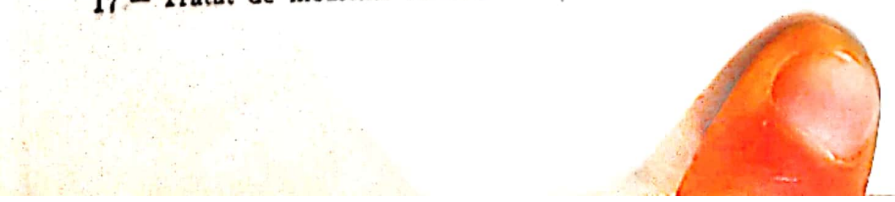
Testul cel mai facil de diagnostic, de selecție, îl reprezintă electrocardiograma de efort, urmată de scintigrafia de perfuzie la efort. În funcție de rezultatele acestor teste se pot stabili categorii de risc de existență a bolii: scăzut (sub 10%), intermediar (10—90%) și crescut (peste 90%), cu decizia corespunzătoare de supraveghere sau investigare invazivă ulterioară.

În fig. 5 se prezintă un algoritm diagnostic pornind de la aceste principii de analiză (conform teoremei lui Bayes), pentru astfel de categorii de pacienți. Un abord similar trebuie făcut pentru o altă categorie de bolnavi, cei la care evidențierea ischemiei nedureroase comportă implicații prognostice. În acest grup se încadrează bolnavii cu angor instabil, infarct miocardic în antecedente, bolnavii care au suferit o procedură de revascularizare miocardică, precum și supraviețuitorii după resuscitare pentru moarte subită de cauză coronară probabilă. Punctul final al evaluării îl reprezintă, și în acest caz, decizia de tratament conservator sau chirurgical, etapa intermediară fiind stabilirea unui risc mic sau mare de evenimente coronariene majore ulterioare (infarct, moarte subită).

FORME SPECIFICE DE CARDIOPATIE ISCHEMICĂ NEDUREROASĂ

1. Ischemia miocardică silențioasă

Ischemia miocardică silențioasă este o formă de ischemie acută, asimptomatică, tranzitorie, exprimată prin modificări obiective de suferință miocardică, în absența anginei de piept sau a altui simptom echi-



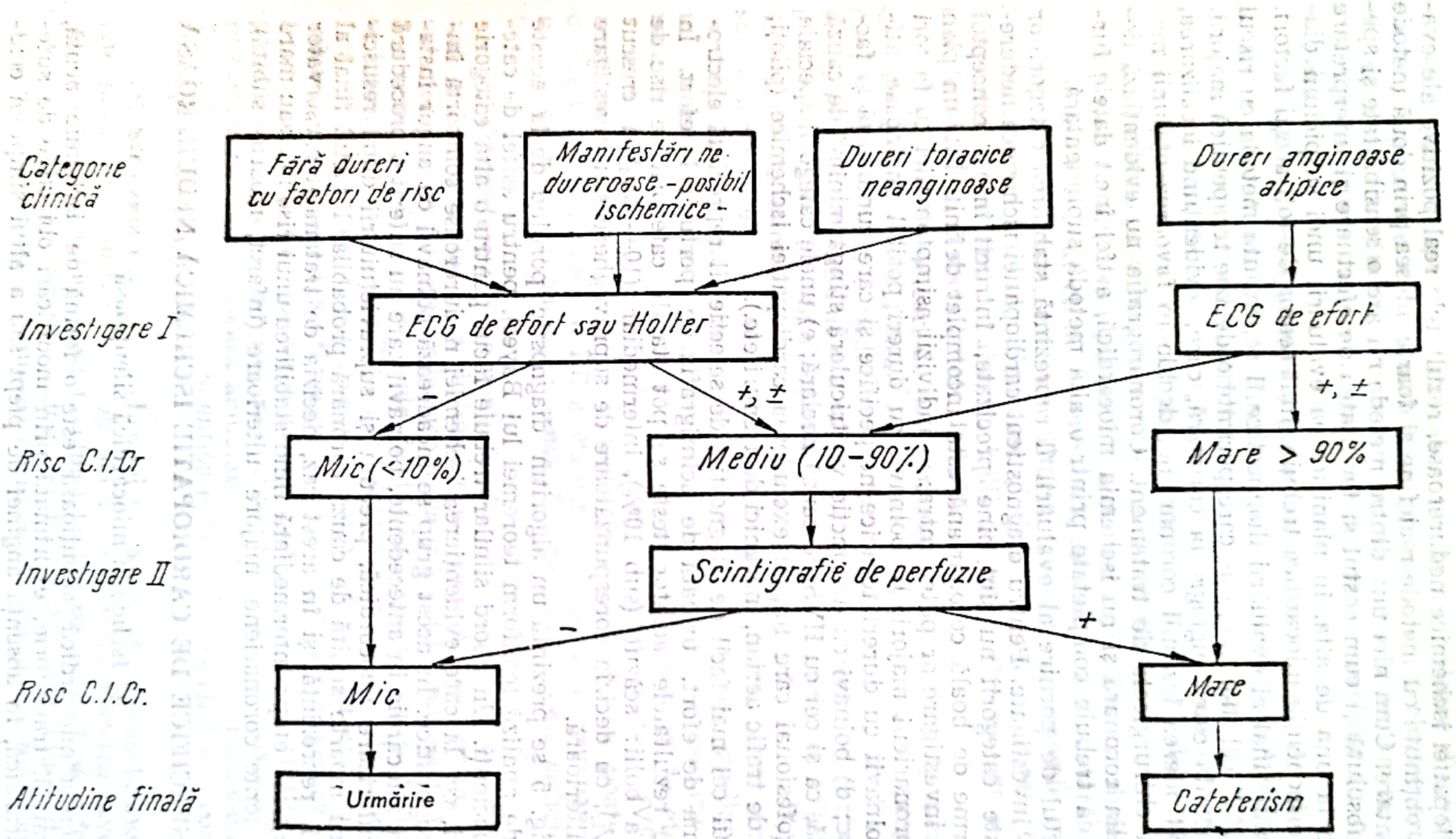


Fig. 5 — **Algoritm de investigare a ischemiei miocardice presupuse.**

valent. Termenul de ischemie miocardică silenţioasă se referă, deci, la episoade de ischemie miocardică tranzitorie care nu pot fi recunoscute clinic. El nu este echivalent nici cu termenul de ischemie nedureroasă, în care sînt incluse episoade ischemice acute sau ischemia cronică, asimptomatice sau simptomatice în afara durerii şi nici cu cel de ischemie asimptomatică, care cuprinde orice formă de ischemie neevidentă clinic, acută sau cronică.

Este evident că ischemia silenţioasă este o formă a cardiopatiei ischemice nedureroase, cît şi a ischemiei asimptomatice, dar desemnează o realitate foarte precisă şi anume episoade obiectivabile, tranzitorii, de ischemie miocardică clinic inaparentă.

Iniţial considerată ca o curiozitate în cadrul bolii coronariene, ischemia silenţioasă a fost intens studiată în ultimii ani, progresiv căpătînd autonomie nosologică, criterii de diagnostic relativ precise şi valoare diagnostică deosebită. Se consideră, în prezent, că ischemia miocardică silenţioasă reprezintă o realitate fiziopatologică care poate apărea izolată sau poate coexista cu orice altă formă clinică de cardiopatie ischemică, dureroasă sau nedureroasă. Intuită odată cu introducerea testelor de efort, ea a putut fi studiată şi evaluată după apariţia şi diseminarea modalităţilor obiective de evidenţiere a ischemiei miocardice (monitorizare ECG în staţionar şi ambulator, probe scintigrafice sau de evidenţiere a kineticii ventriculare la efort etc.).

Clasificarea general admisă a ischemiei silenţioase cuprinde 3 tipuri sistematizate de P. Cohn, care desemnează, de fapt, tipurile de bolnavi la care poate fi întîlnită: tipul 1 — indivizi cu ateroscleroză coronariană complet asimptomatici; tipul 2 — bolnavi care au suferit un infarct miocardic şi tipul 3 — bolnavi cu angină de piept.

Tipul 1 se referă la indivizi aparent sănătoşi, complet asimptomatici, la care ischemia silenţioasă reprezintă singura manifestare a cardiopatiei ischemice. Ischemia silenţioasă, fiind asimptomatică, este descoperită întîmplător la o probă de efort şi/sau prin monitorizarea ambulatorie sau prin aceleaşi metode folosite în evaluarea unor persoane asimptomatice, dar cu numeroşi factori de risc coronarian.

Tipul 2 înglobează bolnavii asimptomatici după un infarct miocardic, la care investigarea activă a perfuziei miocardice (ECG de efort, monitorizare Holter etc.) evidenţiază episoade inaparente de ischemie tranzitorie.

Tipul 3 cuprinde majoritatea bolnavilor cu angină de piept, la care pot fi evidenţiate în afara episoadelor tranzitorii ischemice dureroase (crizele de angor) şi episoade ischemice silenţioase. Este evident ca acest tip este eterogen, deoarece în primul rînd grupează atît bolnavii cu angor stabil de efort, cît şi mai ales bolnavii cu angor instabil.

În afara acestor tipuri devenite „clasice", ischemia silenţioasă este o realitate, în special la bolnavii care au suferit intervenţii de revascularizare miocardică (fie *by-pass* aortocoronarian, fie angioplastie transcutană), precum şi la indivizii resuscitaţi şi supravieţuitori după un episod de moarte subită coronariană.

Descrierea ischemiei silenţioase a permis formularea unui alt concept, de „sarcina ischemică totală". Aceasta desemnează totalitatea perioadelor de ischemie miocardică simptomatică şi asimptomatică, ce poate

Scanned with OKEN Scanner

fi obiectivată (ECG, test de efort, monitorizare Holter etc.) la un bolnav într-o perioadă de timp.

Modalitățile de diagnostic ale ischemiei silențioase cuprind metodele de evidențiere ale ischemiei miocardice, anterior prezentate. Metodele principale care au permis, de altfel, și descrierea entității sînt: monitorizarea ECG, în primul rînd cea ambulatorie (Holter) și testul de efort. Metodologia, problemele de tehnică și interpretare ale acestor metode au fost descrise. Cîteva aspecte trebuie menționate în mod special.

Monitorizarea continuă la bolnavii spitalizați este o metodă tehnic mai dificilă, dar sensibilă, care se adresează unei categorii limitate de bolnavi (convalescenți după infarct miocardic sau intervenții de revascularizare, angor instabil). Ea evidențiază ischemia silențioasă prin subdenivelări tranzitorii ale segmentului ST$\geqslant$1 mm, cu durată mai mare de 1 minut.

Testul de efort reprezintă o metodă deosebit de utilă, dar necesită, pe de o parte, o foarte riguroasă standardizare și, pe de altă parte, dat fiind specificitatea limitată — cu posibilitatea de rezultate fals pozitive, mai ales la indivizii asimptomatici —, confirmarea și prin alte metode de investigație (de obicei monitorizare Holter sau, mai corect, scintigrafie miocardică cu Taliu-201). Din punct de vedere practic testul de efort este metoda cea mai accesibilă și probabil cea mai utilă la bolnavii cu cardiopatie ischemică confirmată (infarct miocardic antecedent, angină pectorală, supraviețuitori după moarte subită etc.). La persoanele asimptomatice, fără factori de risc coronarieni sau la cei cu probabilitate clinică minimă de boală coronariană, testul de efort are valoare limitată.

Monitorizarea ambulatorie Holter are dezavantajul unei sensibilități limitate de însăși tehnica (urmărirea a numai 2 sau 3 derivații) și necesită excluderea oricăror alte cauze de modificare a morfologiei repolarizării. În schimb metoda Holter oferă posibilitatea evaluării sarcinii ischemice totale și a ponderii, în acest cadru, a ischemiei silențioase. Metoda apare complementară față de testul de efort.

Într-un studiu comparativ pe 40 de pacienți făcut de Zehender (1988), testul de efort a decelat 6 ischemii silențioase pe cînd monitorizarea Holter a revelat 32.

Dezavantajul monitorizării Holter de a fi, datorită folosirii a numai 2—3 derivații, nu suficient de sensibilă, a fost recent înlăturat de von Armin prin realizarea unui ECG-computer portabil care poate înregistra 12 derivații în momentele ischemiei; din datele înregistrate computerul calculează modificările intervalului ST și numărul de episoade ischemice apărute într-o perioadă determinată. Din episoadele ischemice înregistrate la bolnavi cu angină instabilă, infarct miocardic în constituire și la bolnavi după angioplastie coronară, 82% au fost silențioase. Modificările ECG care depășesc 0,1 mV sînt 80% specifice. Informațiile privind modificările ST sînt atît de sensibile încît se descoperă modificări ECG patologice în procent de 100%.

Rezultatele furnizate de ECG-computer portabil au fost, în general, atît de precise încît au servit ca bază a deciziei de practicare imediată a unei angiografii, a unei angioplastii transluminale percutane sau a unui *by-pass* coronarian.

Scanned with OKEN Scanner

Metodele radioizotopice, mai ales efectuate la efort sau cu monitorizare ambulatorie, reprezintă atît modalitatea de confirmare și completare a investigației electrocardiografice, cît și direcția probabilă de dezvoltare viitoare.

Problema patogenetică principală a ischemiei silențioase este aceea a absenței durerii în condițiile unor modificări obiective (electrocardiografice sau izotopice) similare celor din episoadele dureroase. La bolnavii la care coexistă episoade dureroase (angină) și nedureroase, se admite că mărirea zonei ischemiate și durata perioadei de ischemie determină apariția sau nu a durerii (episoadele mai scurte, cu zone ischemice mai mici ar fi nedureroase). Există, însă, un grad de suprapunere a acestor parametri care face ca explicația să nu fie pe deplin convingătoare. Cealaltă explicație, a unor modificări de percepție a durerii, legate, în primul rînd, de sistemul endorfinic, ar justifica absența totală a durerii, precum și variațiile individuale de percepție circadian sau în diverse alte condiții.

În ischemia silențioasă, cel mai adesea, episoadele ischemice apar la un grad de tahicardie mai redus decît cele dureroase. Aceasta sugerează că mecanismul principal de provocare a ischemiei nu este, în primul rînd, cel al creșterii necesarului de oxigen miocardic, ci, mai probabil, scăderea de aport, respectiv spasmul coronarian. În ceea ce privește ritmul circadian, urmărit prin metoda Holter, episoadele de ischemie cele mai frecvente apar între orele 6 și 12, perioadă în care se întîlnesc, de altfel, cel mai frecvent și infarctul miocardic acut sau moartea subită. Această perioadă este responsabilă de circa 40% din sarcina ischemică totală.

Prevalența ischemiei silențioase este diferită în funcție de tipul ei. Prevalența tipului 1 este foarte dificil, de apreciat, fiind vorba despre indivizi asimptomatici. Studiul cel mai amplu a fost efectuat de Eriksen și Thaulow. Aceștia au investigat 2 014 bărbați între 40 și 59 ani, aparent sănătoși. La 115 dintre ei s-a suspectat existența unei cardiopatii ischemice pe baza unor modificări ECG de repaus, a unor teste de efort pozitive sau a unor dureri posibil anginoase. La 105 din aceștia s-a efectuat angiografie coronariană, confirmîndu-se ischemia la 69. Dintre acestia, 50 erau complet asimptomatici, ceea ce sugerează o prevalență de 2,5% din lotul studiat. Gensini și Kelly, într-un studiu pe 278 persoane angiografiate, apreciază frecvența coronaropatiei asimptomatice la 4,5%.

Studiile epidemiologice permit numai o apreciere deductivă a prevalenței coronaropatiei asimptomatice din evenimentele ulterioare și o situează la circa $4,6 \pm 0,9\%$.

Tipul 2, cu ischemie silențioasă la persoane cu infarcte în antecedente, a fost evaluat la bolnavii fără complicații și capabili a fi supuși probei de efort. Din 300 000 de cazuri în S.U.A. îndeplinind aceste condiții, se apreciază (Cohn) că la 35% se poate evidenția o ischemie tranzitorie. Dintre aceștia, jumătate au numai o ischemie silențioasă și jumătate atît episoade silențioase, cît și dureroase.

Tipul 3 apare, prin definiție, la bolnavi care au episoade ischemice dureroase. Se apreciază că peste 80% din bolnavii cu angor au și episoade de ischemie silențioasă și că acestea reprezintă între 75 și 85% din totalul episoadelor ischemice, existînd bolnavi la care majoritatea episoade-

Scanned with OKEN Scanner

lor sînt dureroase şi bolnavi la care majoritatea sînt nedureroase. Accesele ischemice nedureroase tind la acelaşi individ să fie mai scurte, dar s-au descris şi episoade silenţioase foarte lungi, pînă la 80 minute.

Terapeutica ischemiei silenţioase ridică o problemă conceptuală deosebit de importantă. Cît timp cardiopatia ischemică este privită numai prin prisma formelor simptomatice, obiectivele terapeutice privesc: 1) prevenirea şi/sau încetinirea evoluţiei bolii de bază (ateroscleroza); 2) prevenirea complicaţiilor generatoare de complicaţii acute (tromboza); 3) tratamentul simptomelor ischemice (durerea).

Pornind de la ideea că prognosticul cardiopatiei ischemice este determinat de gradul ischemiei totale miocardice şi că acesta este dependent de sarcina ischemică totală, rezultă că tratamentul ischemiei nu trebuie să vizeze numai suprimarea episoadelor dureroase, ci trebuie să se adreseze şi celor silenţioase, cautînd să reducă sarcina ischemică totală.

Măsurile terapeutice şi profilactice generale ale cardiopatiei ischemice îşi găsesc locul şi în tratamentul ischemiei silenţioase (interzicerea fumatului, corectarea dislipidemiei, tratamentul corect al HTA şi diabetului zaharat etc.). În ceea ce priveşte strict episoadele de ischemie silenţioasă există un număr limitat de studii efectuate pe un număr mic de cazuri şi fără o metodologie uniformă sau indiscutabilă, mai ales că variabilitatea proprie în timp a ischemiei silenţioase nu este foarte bine cunoscută.

În principiu medicaţia ischemiei dureroase (nitraţi, beta-blocante şi blocanţi de calciu) este eficace şi în tratamentul ischemiei silenţioase; obiectivul tratamentului unui bolnav nu trebuie însă să fie suprimarea durerii, ci a crizelor ischemice, deci reducere sarcinii ischemice totale. Aceasta implică adecvarea dozelor terapeutice acestui scop.

Dintre diferitele principii terapeutice, blocanţii de calciu sînt consideraţi a avea o indicaţie specială legată de faptul că spasmul este considerat a avea o pondere specială în geneza ischemiei silenţioase. Tratamentul de revascularizare chirurgicală se indică bolnavilor cu ischemie silenţioasă asociată la manifestări simptomatice în cadrul unor coronaropatii confirmate.

Abordul terapeutic este determinat de *valoarea prognostică a ischemiei silenţioase.*

La persoanele asimptomatice (tipul 1), Eriksen şi Thaulow au realizat o urmărire de 8—10 ani a celor 50 de subiecţi amintiţi mai sus. În această perioadă s-au înregistrat 3 morţi subite, 7 infarcte miocardice şi 11 evoluţii către angină de piept. Astfel, în perioada de urmărire 42% au înregistrat o evoluţie către cardiopatie ischemică simptomatică cu o mortalitate totală de 6%, deci sub 1% pe an. Această valoare este net mai mică decît cea de circa 3%, mortalitate anuală minimă — general acceptată — pentru bolnavii cu angină de piept.

Relaţia ischemiei silenţioase cu moartea subită presupune, în afara aprecierii valorii sale prognostice pentru acest eveniment, care, pentru persoanele complet asimptomatice (tipul 1), după studiul menţionat (Eriksen şi Thaulow), este jumătate din mortalitatea totală anuală, respectiv sub 0,5% şi evidenţierea unui rol cauzal al ischemiei silenţioase în apariţia morţii subite. Sharma şi colab. au demonstrat existenţa ischemiei silenţioase la majoritatea bolnavilor resuscitaţi după un episod de moarte

Scanned with OKEN Scanner

subită. Maseri și colab. și Liller și colab. au demonstrat apariția de aritmii severe în timpul unor crize ischemice. Aceste observații îndreptățesc, dar nu dovedesc, presupunerea unui rol determinant al ischemiei silențioase în apariția aritmiilor ce reprezintă substratul morții subite.

La majoritatea bolnavilor care au decedat subit în timpul monitorizării Holter nu s-a putut demonstra obiectiv existența unui episod ischemic precedent, dar există un număr de observații în care s-au dovedit modificări certe asimptomatice ale fazei de repolarizare precedînd aritmia fatală. Aceste observații reprezintă argumente în favoarea ipotezei rolului ischemiei silențioase în apariția cel puțin a unui procent din morțile subite.

Ischemia silențioasă postinfarct identifică un subgrup de bolnavi cu prognostic sever. Théroux și colab. au demonstrat la supraviețuitorii unui infarct miocardic o mortalitate de 27% în primul an la cei care aveau ischemie silențioasă la testul de efort, față de 1,2% la cei fără modificări ale segmentului ST la efort. Gottlieb și colab. observă date similare la bolnavii monitorizați Holter postinfarct, mortalitatea fiind similară, indiferent dacă ischemia postinfarct a fost silențioasă sau dureroasă (30% la bolnavii cu episoade ischemice indiferent de tip și 11% la cei fără ischemie). Un studiu din 1987 al lui Wiener și colab. a confirmat aceste date.

Ischemia silențioasă, asociată angorului stabil conferă o gravitate evolutivă, care este proporțională cu durata cumulativă a episoadelor ischemice, indiferent dacă sînt asimptomatice sau simptomatice. Prezența ischemiei silențioase identifică, în general, un grup de bolnavi cu afectare mai severă aterosclerotică coronară și cu prognostic mai grav în următorul an.

În angorul instabil valoarea prognostică a ischemiei silențioase este foarte evidentă. Gottlieb și colab. (1986) și Nademanee și colab. (1987) au demonstrat evoluția severă a bolnavilor cu angor instabil, la care dispar accesele anginoase, dar persistă ischemia silențioasă sub monitorizare Holter. Astfel, evoluția este favorabilă la 95% din bolnavii fără modificări tranzitorii, asimptomatice de ST, dar numai de 70% la cei cu ischemie silențioasă cumulată sub 60 minute/24 ore.

În concluzie, ischemia silențioasă apare ca un element de prognostic peiorativ în toate formele de ischemie simptomatică cu care este asociată. În ce măsură această constatare reflectă numai posibilitatea identificării, prin prezența ischemiei asimptomatice, a unui subgrup de bolnavi cu afectare coronariană mai severă anatomic sau în ce măsură ischemia silențioasă are o valoare prognostică proprie independentă, rămîne încă de demonstrat.

De asemenea, efectul favorabil al tratamentului eficace a ischemiei silențioase sau a sarcinii ischemice totale, deși pare foarte probabil, nu este încă demonstrat cu certitudine.

2. Modificările electrocardiografice stabile la indivizi asimptomatici (ischemia miocardică cronică electrocardiografică)

În această grupă, de altfel de interes practic major, sînt cuprinși indivizi aparent sănătoși, la care examenul electrocardiografic standard, efectuat pentru o evaluare nelegată de o simptomatologie cardiacă, evi-

Scanned with OKEN Scanner

denţiază modificări electrocardiografice stabile, sugestive de ischemie miocardică.

O categorie importantă o reprezintă evidenţierea semnelor electrice ale unui infarct miocardic ignorat.

Infarctul miocardic asimptomatic reprezintă o realitate de mult cunoscută şi a cărei incidenţă reală a fost pusă în evidenţă de o serie de studii pe grupe mari de populaţie.

Studiul de la Framingham a permis descoperirea infarctului miocardic antecedent şi asimptomatic, numai pe baza modificărilor electrocardiografice, în investigaţii seriate bianuale, la 25% din totalul infarctelor miocardice. Dintre aceste cazuri, circa jumătate au fost complet asimptomatice, cealaltă jumătate fiind formată din bolnavi cu dureri atipice sau simptome altele decît durerea, neinterpretate, în momentul apariţiei, ca de origine cardiacă.

Localizarea electrocardiografică nu a diferit între infarctele recunoscute clinic şi cele asimptomatice, cum nu a diferit nici evoluţia ulterioară privind apariţia insuficienţei cardiace, accidentelor cerebrale sau mortalitatea, atît cea generală (la 10 ani, 45% pentru infarctele asimptomatice şi 39% pentru cele simptomatice), cît şi cea subită (10% faţă de 12%).

Două observaţii merită menţionate: 1) infarctul asimptomatic a apărut foarte rar la bolnavii anginoşi — ceea ce sugerează o alterare a percepţiei dureroase la bolnavii asimptomatici şi 2) bolnavii cu infarct asimptomatic s-au prezentat mai rar la medic — ceea ce sugerează o tendinţă individuală de negare sau minimalizare a bolii.

Studiul MRFIT *(Multiple Risk Factor Intervention Trial)* a înrolat 12 866 de bolnavi împărţiţi în două grupe: 6 438 trataţi uzual şi 6 428 supuşi unui program special de scădere a factorilor de risc coronarian. Din totalul de 617 infarcte apărute în perioada de urmărire, la 157 (25,4%) diagnosticul s-a pus numai în baza modificărilor electrocardiografice fără corespondent clinic. Această cifră este evident similară cu cea a studiului de la Framingham.

Este probabil că aceste cifre subestimează incidenţa reală a infarctului nediagnosticat, ştiindu-se că un număr important de infarcte (20—25%) nu au un tablou electrocardiografic caracteristic (infarcte non Q, infarcte a căror undă Q dispare în lunile sau anii următori, atenuarea sau dispariţia semnelor ischemo-lezionale).

O altă categorie o reprezintă bolnavii la care se evidenţiază modificări stabile ale fazei de repolarizare. Dintre acestea cele mai sugestive pentru o eventuală cardiopatie ischemică sînt subdenivelările orizontale sau descendente $\geqslant 1$ mm ale segmentului ST şi/sau undele T negative.

Atribuirea acestor modificări unei cardiopatii ischemice nedureroase trebuie făcută cu un deosebit discernămînt după excluderea altor cauze de modificare a fazei de repolarizare (HTA, diselectrolitemii, tulburări neurovegetative etc.) (vezi fig. 6). Este foarte importantă în afirmarea diagnosticului respectarea teoremei lui Bayes: asemenea modificări reprezintă probabil ischemie la un individ cu factori de risc multipli, dar sînt foarte puţin probabil semne de ischemie în categoriile cu risc scăzut (exemplu, femei tinere).

Scanned with OKEN Scanner

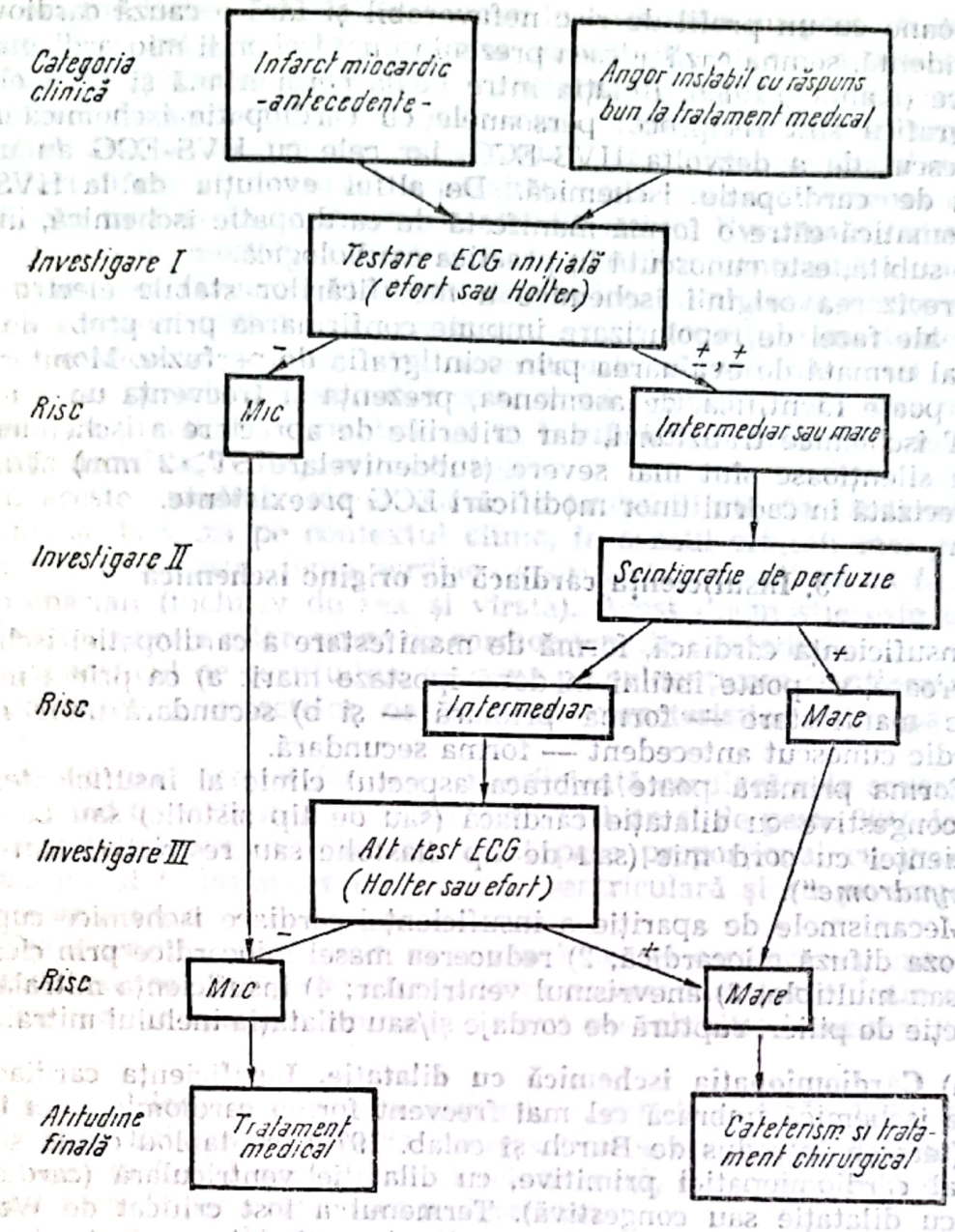


Fig. 6 — Algoritm de investigare a bolnavilor cu posibilă ischemie silențioasă pentru determinarea prognosticului și atitudinii.

Cu toată nespecificitatea modificărilor segmentului ST de a defini o ischemie miocardică cronică, persoanele asimptomatice cu aceste modificări au un risc de 2 ori mai mare de a dezvolta manifestări clinice evidente de cardiopatie ischemică, decît cele la care anomaliile sînt absente. Combinația modificărilor segmentului ST și a undei T apare a avea un risc mai mare. De asemenea, la toate vîrstele și la ambele sexe, infarctul de miocard, angina pectorală și moartea subit, se produc cu o frecvență crescută la persoanele care dezvoltă aceste anomalii (Kannel, 1989).

Între modificările ECG stabile sugestive de ischemie miocardică cronică trebuie semnalată și HVS, în absența HTA sau a altor afecțiuni care să o determine. Apariția unei HVS electrocardiografice, în special

Scanned with OKEN Scanner

la persoane cu un profil de risc nefavorabil și fără o cauză cardiovasculară evidentă, semnalează adesea prezența unei ischemii miocardice asimptomatice (Kannel, 1989). Relația între boala coronariană și HVS electrocardiografică sînt reciproce: persoanele cu cardiopatie ischemică au un risc crescut de a dezvolta HVS-ECG, iar cele cu HVS-ECG au un risc crescut de cardiopatie ischemică. De altfel evoluția de la HVS-ECG asimptomatică către o formă manifestă de cardiopatie ischemică, inclusiv moarte subită, este cunoscută în practica cardiologică.

Precizarea originii ischemice a modificărilor stabile electrocardiografice ale fazei de repolarizare impune confirmarea prin proba de efort, eventual urmată de evaluarea prin scintigrafia de perfuzie. Monitorizarea Holter poate identifica, de asemenea, prezența și frecvența unor modificări ST ischemice tranzitorii, dar criteriile de apreciere a ischemiei miocardice silențioase sînt mai severe (subdenivelare ST$\geqslant$2 mm) și incomplet precizată în cadrul unor modificări ECG preexistente.

3. Insuficiența cardiacă de origine ischemică

Insuficiența cardiacă, formă de manifestare a cardiopatiei ischemice nedureroase, se poate întîlni în două ipostaze mari: a) ca primă modalitate de manifestare — forma primară — și b) secundară unui infarct miocardic cunoscut antecedent — forma secundară.

Forma primară poate îmbrăca aspectul clinic al insuficienței cardiace congestive cu dilatație cardiacă (sau de tip sistolic) sau pe cel al insuficienței cu cord mic (sau de tip diastolic sau restrictivă sau „*stiff heart syndrome*").

Mecanismele de apariție a insuficienței cardiace ischemice cuprind: 1) fibroza difuză miocardică; 2) reducerea masei miocardice prin cicatrice unice sau multiple; 3) anevrismul ventricular; 4) insuficiența mitrală prin disfuncție de pilier, ruptură de cordaje și/sau dilatația inelului mitral.

a) **Cardiomiopatia ischemică cu dilatație.** Insuficiența cardiacă de origine ischemică îmbracă cel mai frecvent forma cardiomiopatiei ischemice (termen introdus de Burch și colab. 1970), cu tablou clinic similar celui al cardiomiopatiei primitive, cu dilatație ventriculară (cardiomiopatia cu dilatație sau congestivă). Termenul a fost criticat de Wenger, Goodwin și Roberts ca fiind impropriu și pretînd la confuzii, deoarece definirea cardiomiopatiei în general presupune absența leziunilor semnificative coronariene, în timp ce în cardiomiopatia ischemică suferința miocardului este secundară bolii vasculare. Din punct de vedere anatomopatologic se remarcă o fibroză miocardică difuză — urmarea unei ischemii miocardice cronice sau unor episoade ischemice repetate —, eventual cu cicatrice de infarct miocardic, dar fără anevrism ventricular.

Tabloul clinic este cel al unui bolnav cu insuficiență cardiacă congestivă, cu cardiomegalie importantă și semne de stază pulmonară și sistemică. Insuficiența cardiacă apare ca primitivă, fără o cauză evidentă valvulară, hipertensivă, ischemică sau prin malformații congenitale. În formele secundare poate exista în antecedente un infarct miocardic, iar unii bolnavi pot recunoaște existența de crize anginoase care de cele mai multe ori dispar odată cu instalarea insuficienței cardiace. Adesea cardiomegalia se însoțește de semnele unei insuficiențe mitrale, aparent fără cauză,

Scanned with OKEN Scanner

dar de origine ischemică. Tabloul clinic în ansamblu nu poate fi deosebit cu ușurință de cel al cardiomiopatiilor cu dilatație de cauză neischemică.

Explorarea radiografică clasică, ecografică sau angioventriculografică (sîngerîndă sau scintigrafică) nu rezolvă cu certitudine diagnosticul diferențial, arătînd cardiomegalie cu dilatația cavităților ventriculare stîngi și tulburări difuze de motilitate a pereților ventriculari. Asemenea aspecte se întîlnesc însă și în cardiomiopatiile dilatative. Eventuala existență a unor anomalii de motilitate localizate ale pereților ventriculari constituie un argument în favoarea etiologiei ischemice. Explorarea electrocardiografică de repaus indică originea ischemică în condițiile existenței unor sechele electrice de necroză, dar modificările difuze ale fazei de repolarizare nu permit diferențierea celor două entități. Explorarea de efort este greu de practicat de un bolnav în insuficiență cardiacă și nu aduce informații decisive de diagnostic etiologic.

În aceste condiții, diagnosticul de probabilitate de cardiomiopatie ischemică se bazează pe contextul clinic, în sensul originii mai probabil ischemice a unei insuficiențe cardiace apărute la un individ cu factori de risc coronarian (inclusiv de sex și vîrstă). Acest diagnostic este evident unul de excludere a altor cauze de cardiomiopatie dilatativă.

Diagnosticul de certitudine se pune pe evidențierea scintigrafică sau coronarografică a defectelor de perfuzie caracteristice cardiopatiei ischemice.

Prognosticul acestei forme de insuficiență cardiacă este sever, unele studii arătînd o mortalitate de peste 30% la 1 an și de peste 80% la 5 ani. Ca factori predictivi, prognosticul letal pare proporțional cu gradul de generalizare al tulburărilor de kinetică ventriculară și cu prezența aritmiilor ventriculare.

Tratamentul este cel comun al insuficienței cardiace, cu mențiunea unor indicații specifice pentru terapeutica cu vasodilatatoare. Între acestea din urmă, un loc aparte îl ocupă în ultimii ani inhibitorii enzimei de conversie.

b) **Insuficiența cardiacă cu cord mic** *(„stiff-heart")*. În 1972, Dodek, Rasebaum și Bristow au descris, cu specificarea de „paradox al cordului rigid", această formă particulară și relativ rară, de insuficiență cardiacă întîlnită în cardiopatia ischemică nedureroasă.

Aspectul „paradoxal" este determinat de tabloul clinic care arată un bolnav cu dispnee importantă de efort și, în cazurile severe de repaus sau chiar edem pulmonar acut cu repetiție, la care examenul fizic evidențiază un cord de dimensiuni normale, cu prezența zgomotului 4 și, rareori, a zgomotului 3. Radiografic, cordul apare de dimensiuni relativ normale, cu semne evidente de stază pulmonară. Ecografic, cordul are cavități de dimensiuni relativ normale, funcție sistolică normală, dar relaxare diastolică slabă. Electrocardiografic, nu apar elemente specifice, dar electrocardiograma este totdeauna anormală. Lipsește, astfel, elementul clasic al insuficienței cardiace — cardiomegalia.

Din punct de vedere fiziopatologic, sindromul se caracterizează printr-o funcție sistolică relativ normală, cu o afectare evidentă a relaxării diastolice, cu scăderea complianței ventriculare și creșterea marcată a presiunii de umplere. Aceasta duce la creșterea presiunii în venele pulmonare și explică simptomatologia clinică.

Scanned with OKEN Scanner

Mecanismele de apariţie a scăderii complianţei comportă, pe de o parte, o scădere cronică de fond şi, pe de altă parte, scăderi reversibile acute, legate respectiv de ischemia miocardică cronică şi de episoade ischemice tranzitorii. Scăderea cronică a complianţei se datoreşte existenţei zonelor întinse de fibroză de origine ischemică sau, mai rar, cicatricelor inextensibile, unor asincronisme de relaxare şi hipertrofiei zonelor „sănătoase".

Ischemia, atît cronică cît şi acută, duce la o perturbare precoce a relaxării miocardice (vezi cascada ischemică). Relaxarea apare ca un proces activ, consumator de energie, care se face prin transportul calciului din sarcoplasmă în reticulul endoplasmic. În ischemie afectarea acestui proces duce la o creştere diastolică a concentraţiei ionilor de calciu cu realizarea incompletă a relaxării.

Diagnosticul diferenţial al sindromului de „cord rigid ischemic" cuprinde, în afara delimitării formelor de insuficienţă cardiacă congestivă (cu cord mare), excluderea altor boli cardiace restrictive (pericardită constrictivă, cardiomiopatii restrictive primare sau secundare). Evidenţierea cardiopatiei ischemice, în primul rînd prin scintigrafia de perfuzie, reprezintă un criteriu diagnostic important. Uneori este necesară coronarografia pentru elucidarea diagnosticului. Celelalte metode de diagnostic, invazive sau neinvazive, utilizate în cardiomiopatiile restrictive, nu aduc elemente diagnostice decisive.

Prognosticul, deşi nu este verificat de date statistice clare, pare dominat de incidenţa mare a morţii subite sau a infarctului miocardic acut.

Terapeutic, se indică menţinerea unui volumul circulant adecvat prin regim hiposodat şi diuretice. Tratamentul diuretic nu trebuie să fie intens, pentru că poate antrena, prin scăderea presiunii de umplere, un sindrom de debit mic, ca în toate cardiomiopatiile restrictive. Tratamentul tonicardic este util, fără a avea o indicaţie majoră. Este deosebit de importantă menţinerea ritmului sinusal, dată fiind importanţa funcţiei atriale pentru asigurarea umplerii ventriculare în condiţiile unui miocard rigid.

Tratamentul medical al cardiopatiei ischemice cu nitraţi, blocanţi de calciu sau beta-blocanţi sau tratamentul chirurgical duc la ameliorări evidente ale funcţiei diastolice.

c) Insuficienţa cardiacă secundară infarctului miocardic. La mulţi bolnavi cu infarct miocardic în antecedente, evoluţia clinică ulterioară se face spre insuficienţă cardiacă, cu sau fără durere coronariană; în acest ultim caz aspectul clinic este de cardiopatie ischemică nedureroasă simptomatică.

O parte din aceşti bolnavi se încadrează în tablourile precedent descrise (cardiomiopatia ischemică congestivă sau cu dilataţie ventriculară şi „stiff-heart"), fiind forme secundare şi reprezentînd aproximativ 25—50% din totalul acestor modalităţi clinice de expresie.

La majoritatea bolnavilor cu infarct antecedent, insuficienţa cardiacă de tip congestiv (sistolică) se datoreşte însă: a) prezenţei anevrismului ventricular; b) scăderii masei de miocard contractil; c) remodelării ventriculare postinfarct şi d) apariţiei insuficienţei mitrale prin disfuncţie de pilier datorită ischemiei sau fibrozei şi/sau dilataţiei de inel mitral.

Scanned with OKEN Scanner

Anevrismul ventricular apare ca o zonă fibroasă diskinetică sau mai rar akinetică, situată preferențial anterolateral, lîngă apex. El se constituie, de regulă după infarcte transmurale anterioare întinse sau anterolaterale, în asociație cu o boală coronară multivasculară (vezi capitolul „Infarctul acut de miocard").

La 1/2 din pacienți anevrismul se însoțește de semne și simptome de insuficiență cardiacă, însoțită sau nu de angină pectorală. Diagnosticul clinic este sugerat de prezența palpatorie a dublului șoc apexian sau a expansiunii sistolice, de existența unui galop ventricular și/sau a unui suflu mezotelesistolic apexian, de istoricul unor aritmii ventriculare repetitive sau a unor accidente embolice sistemice.

Diagnosticul de anevrism este, de asemenea, sugerat de persistența aspectului electrocardiografic de „infarct înghețat", însoțit, adesea, de tahiaritmii ventriculare repetate. Examenul radiologic al cordului, ecocardiografia 2-D și ventriculografia radionucleară pot obiectiva existența, mărimea și localizarea anevrismului, iar ultimele metode, și funcția ventriculară stîngă. Intervenția chirurgicală de anevrismectomie se indică, de obicei, în caz de insuficiență cardiacă congestivă, tahiaritmii ventriculare refractare, tromboembolism sistemic recurent sub tratament anticoagulant sau angină pectorală refractară.

Insuficiența mitrală ischemică se poate prezenta clinic sub aspect de insuficiență ventriculară stîngă de efort sau repaus sau de insuficiență cardiacă congestivă. Adesea, pacienții au istoric de cardiopatie ischemică dureroasă, mai frecvent infarct de miocard, dar, uneori, cardiopatia ischemică nedureroasă subiacentă este un diagnostic de excludere. În această ultimă situație, diferențierea de cardiomiopatia ischemică cu insuficiență mitrală este mai mult didactică.

Disfuncția de mușchi papilari prin ischemie acută sau fibroză ischemică este, cel mai adesea, la baza insuficienței mitrale, evidentă uneori ecografic ca aspect de prolaps de valvă mitrală. La disfuncția de mușchi papilar se poate adăuga dilatația inelului mitral sau malpoziția mușchiului papilar, datorită unui anevrism ventricular coexistent. Majoritatea bolnavilor au, la coronarografie, aspect de boală coronară multivasculară.

Rareori, insuficiența mitrală ischemică are indicație chirurgicală de proteză valvulară mitrală, asociată sau nu cu *by-pass* aortocoronar.

4. Tulburările de ritm și conducere de origine ischemică

Etiologia ischemică poate fi întîlnită în geneza tuturor tipurilor de tulburări de ritm sau de conducere. De regulă, elementul aritmic apare asociat altor forme de manifestare a cardiopatiei ischemice pe care le complică (de exemplu, infarct miocardic, angor instabil, insuficiență cardiacă de origine ischemică). Uneori însă, aritmiile reprezintă modul de prezentare și unica formă de manifestare a cardiopatiei ischemice. Din punctul de vedere al existenței durerii, aritmiile pot apărea în formele dureroase ale cardiopatiei ischemice, dar pot fi foarte frecvente în cardiopatia ischemică nedureroasă cronică.

Mecanismele prin care ischemia poate genera tulburări de ritm sau de conducere sînt complexe. Ele cuprind atît defecte la nivelul macroscopic, cum ar fi existența unor cicatrice sau a unor zone de afectare ne-

Scanned with OKEN Scanner

omogenă în grosimea sau suprafața miocardului, cît și efecte la nivel celular care modifică proprietățile electrofiziologice ale celulelor specifice și de lucru. Aceste din urmă efecte duc la modificarea automatismului țesutului de conducere, la apariția de automatism patologic în fibrele de lucru, la apariția de postpotențiale și la modificarea caracterelor de conducere.

Diversele modificări electrofiziologice duc fie la apariția de centri de excitație ectopică, fie la favorizarea mecanismelor de reintrare.

Funcția de conducere la nivel atrioventricular sau intraventricular poate fi alterată definitiv prin fibroză ischemică sau funcțional.

Tipurile de aritmii asociate cardiopatiei ischemice. Deși orice aritmie poate recunoaște în etiologia sa originea ischemică, unele dintre ele sînt caracteristice bolii coronariene (tabelul VI). Dacă incidența tulburărilor de ritm ce complică infarctul miocardic acut este bine cunoscută, incidența lor în cardiopatia ischemică nedureroasă, ca modalitate unică de prezentare, este necunoscută. Studii angiografice, la bolnavi cu ischemie confirmată, au corelat frecvența aritmiilor cu gradul afectării coronariene și al diskineziei parietale.

Tabelul VI

Tulburări de ritm și de conducere mai frecvente de origine ischemică

I. Aritmii supraventriculare
1. Sindromul de sinus bolnav
2. Aritmia extrasistolică atrială
3. Fibrilația atrială
II. Aritmii ventriculare
1. Aritmia extrasistolică ventriculară
2. Tahicardia ventriculară
3. Fibrilația ventriculară
III. Tulburări de conducere
1. Bloc AV gr. II și III
2. Blocul major de ramură stîng

Sindromul de sinus bolnav recunoaște cardiopatia ischemică drept cea mai frecventă cauză, urmată de bolile degenerative ale țesutului de conducere.

Fibrilația atrială este, deseori, de origine ischemică, fie secundară distensiei atriale prin insuficiență cardiacă, fie ca expresie a afectării mușchiului atrial în procesul ischemic și fibrotic.

Aritmia extrasistolică persistentă, atît cea atrială, cît, mai ales, cea ventriculară, pot fi expresia ischemiei, dar incidența relativ ridicată în populația sănătoasă face foarte dificilă atribuirea lor cardiopatiei ischemice nedureroase, în afara existenței altor argumente de diagnostic.

Tahicardia ventriculară reprezintă o aritmie întîlnită practic numai în prezența unui cord patologic, cea mai frecventă etiologie fiind cea ischemică. Apariția ei trebuie să declanșeze un proces de investigație pentru confirmarea sau excluderea acestei etiologii. Trebuie menționat în

Scanned with OKEN Scanner

mod special anevrismul ventricular în geneza tahicardiilor ventriculare repetitive.

Fibrilația ventriculară, apărută primar, reprezintă cauza cea mai frecventă a morții subite coronariene.

Dintre *tulburările de conducere atrioventriculare*, blocurile de grad superior (grad II tip Mobitz și grad III) recunosc deseori originea ischemică (după cea degenerativă de tip sindrom Lenègre sau Lev).

În cadrul *tulburărilor de conducere intraventriculare* blocul de ramură dreaptă focal nu trebuie considerat ca ischemic, în circa 50% din cazuri fiind expresia unei boli cardiace, în marea majoritate cu încărcare ventriculară dreaptă (DSA, stenoză pulmonară, cord pulmonar). Blocul major de ramură dreaptă poate fi de origine coronariană în funcție de contextul clinic și posibilitatea demonstrării bolii ischemice. Nu trebuie omis faptul că poate să existe și ca o anomalie ECG izolată la persoane sănătoase.

Blocul de ramură stîngă, ca și hemiblocurile stîngi, sînt, de regulă, expresia unei suferințe miocardice severe, deși s-au descris și la tineri la care explorarea, inclusiv cea invazivă (coronarografie și ventriculografie), nu a evidențiat nici o altă leziune. Cea mai frecventă cauză este cea ischemică coronariană, urmată de miocardite, hipertensiune arterială sau valvulopatii aortice severe.

Diagnosticul originii ischemice a tulburărilor de ritm sau conducere reprezintă o problemă practică deosebită, deoarece ele recunosc și alte etiologii, uneori extracardiace, care necesită, eventual, o terapie specifică și, în funcție de tipul de aritmie, pot apărea, mai mult sau mai puțin frecvent și la persoane sănătoase.

Afirmarea probabilității originii ischemice a unei aritmii izolate (deci afirmarea posibilități diagnostice de cardiopatie ischemică nedureroasă numai în baza existenței unei tulburări de ritm sau conducere) depinde de contextul clinic, în sensul respectării teoremei lui Bayes. Existența unei asemenea tulburări la un individ dintr-un grup populațional cu incidență crescută a cardiopatiei ischemice (sex, vîrstă, factori de risc etc.) atestă, probabil, originea ischemică, în timp ce aceeași aritmie la un individ cu risc mic are, probabil, o altă cauză.

Diagnosticul de certitudine presupune evidențierea ischemiei printr-o investigație paraclinică similară celei descrise la alte forme nedureroase de ischemie. Investigația cuprinde, în principal, electrocardiograma de efort sau Holter și scintigrafie miocardică de perfuzie.

Apariția de aritmii la testul de efort, în primul rînd a celor ventriculare, se consideră semn de afectare miocardică severă, respectiv boală coronariană a celor 3 trunchiuri, dacă aritmiile apar după modificările de repolarizare. Nu trebuie omis însă că aritmiile ventriculare de efort pot să apară și în cardiomiopatia hipertrofică primară.

Terapeutica tulburărilor de ritm, expresie a cardiopatiei ischemice cronice nedureroase, se suprapune pe cea a celorlalte varietăți etiologice de aritmii. Tratamentul specific antiischemic, medicamentos sau de revascularizare chirurgicală, este benefic în unele forme, ca și rezecția anevrismului ventricular, cînd acesta se găsește la originea unor tulburări de ritm ventricular repetitive, cu risc vital.

Scanned with OKEN Scanner

5. Moartea subită coronariană

Moartea subită reprezintă un eveniment dramatic, imprevizibil şi, cel mai adesea, fără prodrome, care poate apărea în afecţiunile cardiace şi noncardiace. La vîrstă medie şi la persoanele vîrstnice, peste 80% din totalul morţilor subite sînt de origine coronariană (vezi capitolul „Moartea subită"). Studiile anatomopatologice au arătat o corelaţie evidentă între gravitatea afectării coronariene şi apariţia morţii subite. Stenoze semnificative a două sau trei trunchiuri coronare, însoţite variabil de fisurări sau ulcerări a plăcilor de aterom, tromboze trombocitare sau obstrucţii complete, se întîlnesc la 60—80% din victimele morţii subite.

Studiile epidemiologice au arătat că 1/2 din decesele care se produc la coronarienii cunoscuţi — infarct miocardic în antecedente, infarct miocardic acut, angină instabilă sau angină stabilă — se prezintă ca morţi subite. Pe de altă parte, moartea subită este evenimentul clinic iniţial la 20% din cazurile de ateroscleroză coronară semnificativă, care, anterior, nu aveau nici o manifestare clinică de boală cardiacă sau coronară. Astfel, cardiopatia ischemică dureroasă şi cea nedureroasă, sînt legate, în egală măsură, de riscul morţii subite. La bolnavii cu o formă de cardiopatie ischemică nedureroasă, ischemia miocardică silenţioasă sau infarctul pot provoca moartea subită prin intermediul tahiaritmiilor sau bradiaritmiilor ventriculare severe.

Moartea subită coronariană, la persoane cu o formă de cardiopatie ischemică simptomatică şi dureroasă, precum şi la persoane cu boală coronară asimptomatică, se produce printr-un *mecanism ischemic*. Dovezile mecanismului ischemic, care induce aritmii ventriculare fatale, sînt numai în parte directe, mult din ele sînt însă indirecte şi prezumate. Astfel, infarctul de miocard, ca leziune histologică evidentă, nu este prezent decît la mai puţin de 30% din morţile subite coronariene. Înregistrările electrocardiografice ambulatorii, efectuate întîmplător înaintea unui episod de moarte subită, au documentat modificări ale segmentului ST tranzitorii, dureroase sau asimptomatice, precedînd aritmiile ventriculare fatale (tahicardie ventriculară, fibrilaţie ventriculară sau oprire cardiacă). presupune a fi secundare creşterii automatismului. Aceste mecanisme probabil sînt operative şi în episoadele de ischemie miocardică tranzitorie înregistrate prin ECG ambulatorie.

Mecanismul aritmiilor ischemice este sugerat de datele experimentale: în faza precoce a ischemiei, aritmiile sînt asociate cu o conducere decrementală şi bloc unidirecţional, pe cînd aritmiile de reperfuzie se presupune a fi secundare creşterii automatismului. Aceste mecanisme probabil sînt operative şi în episoadele de ischemie miocardică tranzitorie înregistrate prin ECG ambulatorie.

Tipurile de aritmii corelate cu moartea subită au fost analizate recent (Bayes de Luna şi colab., 1989) într-un studiu efectuat pe 157 cazuri colectate din literatură şi urmărite prin monitorizarea Holter: moartea subită a fost urmarea unei bradiaritmii în 16,54% din cazuri (oprire sinusală cu ritm de înlocuire rar, bloc AV de grad înalt, oprire cardiacă etc)., a fibrilaţiei ventriculare primare în 8,24%, a torsadei vîrfurilor în 12,74% şi unei fibrilaţii ventriculare, urmînd tahicardiei sau flutterului ventricular, în 62,4% din totalul cazurilor. Studiul exclude morţile su-

Scanned with OKEN Scanner

bite din infarctul acut de miocard, în care pot fi implicate pe lîngă aritmii fatale, disociația electromecanică și insuficiența circulatorie.

Date mai complete privind relația între cardiopatia ischemică nedureroasă și moartea subită, pot fi obținute din studiul mai multor categorii de pacienți: la cei cu infarct miocardic nedureros în antecedente, la cei resuscitați după un episod avortat de moarte subită, la cei cu ischemie silențioasă dovedită printr-o metodă obiectivă și la indivizi aparent sănătoși cu boală coronară asimptomatică și ignorată.

Moartea subită la bolnavii cu infarct miocardic antecedent a fost descrisă cu o frecvență între 2% și 9% pe an (în medie sub 5%), aproximativ 1/2 din morțile tardive postinfarct fiind subite. Identificarea factorilor de predicție, pentru moartea subită la supraviețuitorii după infarct miocardic, a permis izolarea a cîteva categorii cu risc major: a) scăderea FE sub 40% și, în general, disfuncția ventriculară reziduală; b) prezența aritmiilor ventriculare postinfarct; c) activitate ischemică, dureroasă sau silențioasă, obiectivată prin ECG de efort, monotorizare Holter sau altă metodă neinvazivă.

Studiul Framingham, cu urmărirea bolnavilor cu infarct miocardic dureros în antecedente și înfarct miocardic ignorat, identificat prin modificări electrocardiografice descoperite la examinările bianuale de rutină, a arătat o incidență a morții subite egală la cele două grupuri de persoane. Apare, astfel, că factorii de predicție a morții subite sînt similari în infarctul silențios (nedureros).

Relațiile dintre ischemia silențioasă și moartea subită sînt sugerate de studiile efectuate la supraviețuitori după oprire cardiacă resuscitată. În studiul complet al lui Sharma și colab. (1987), cu explorarea electrocardiografică și ventriculografică a pacienților resuscitați după fibrilație ventriculară, s-a evidențiat ischemie tranzitorie silențioasă la 10 din 15 cazuri. Rezultate similare au fost semnalate după morți subite resuscitate, prin proba de efort și scintigrafie miocardică cu Taliu-201, evidențiindu-se modificări de repaus sau numai de efort, neînsoțite de dureri (Jordaens, 1988).

Datele registrului CASS indică, de asemenea, că pacienții tratați medical, cu ischemie miocardică la proba de efort, silențioasă sau simptomatică, au același risc de moarte subită. Datele comparative post-mortem la pacienții la care moartea subită a fost prima manifestare a aterosclerozei coronare, față de cei cu istoric de angină sau infarct miocardic, nu au relevat diferențe în incidența bolii uni- sau multivasculare.

La indivizii aparent sănătoși, moartea subită coronariană are o incidență de aproximativ 0,2% pe an, cu mult sub incidența morții subite la bolnavii cu angină stabilă de efort (aproximativ 2% pe an). La această categorie de persoane se presupune ca episoadele de ischemie silențioasă pot fi la originea aritmiilor fatale, deși probele directe ale acestei relații sînt relativ limitate. Modificările ST tranzitorii, evidențiate în unele studii și precedînd aritmiile ventriculare fatale, sînt un argument important al relației ischemie-aritmie; această corelație nu poate fi însă obiectivată în toate cazurile.

Timpul de apariție al morții subite, remarcat de studiul Framingham și verificat ulterior, arată o variație circadiană semnificativă, cu un vîrf

Scanned with OKEN Scanner

maxim de incidență între orele 4 și 9 a.m.; o astfel de variație se întîlnește și în infarctul miocardic acut și în ischemia miocardică silențioasă, obiectivată prin monitorizare ECG ambulatorie. Apare astfel indirect, o corelație între ischemia miocardică — simptomatică sau asimptomatică — și moartea subită. Cauzele acestei variații circadiene ale accidentelor coronariene acute sînt modificările biologice ce se produc în primele ore ale dimineții: activarea sistemului nervos simpatic și indirect a potențialului aritmogen, creșterea agregabilității plachetare și scăderea activității fibrinolitice intrinseci.

Elementele ECG precursoare ale morții subite au fost analizate în cercetarea de la Framingham, identificîndu-se mai multe anomalii ECG care sînt în strînsă corelație cu moartea subită cardiacă, cu sau fără boală coronariană anterioară. Astfel extrasistolele ventriculare, considerate izolate, nu au vreo semnificație predictivă. În schimb moartea subită cardiacă se produce la bărbați, fără boală coronariană evidentă, în asociație cu semnele de hipertrofie ventriculară stîngă, tahicardie și modificări nespecifice ST. Aceste ultime modificări electrocardiografice sugerează în plus relația între cardiopatia ischemică nedureroasă și moartea subită.

Spasmul coronar, însoțit de durere sau asimptomatic, este rar implicat ca mecanism al morții subite. Totuși angina variantă se însoțește adesea cu tahiaritmii ventriculare, în special la încetarea accesului (aritmii de reperfuzie). Maseri, urmărind 138 pacienți cu angină Prinzmetal, a remarcat o incidență a morții subite de 4%, iar Miller și colab., pe 114 cazuri, 5% decese subite într-o perioadă de 26 săptămîni. Ischemia miocardică cu supradenivelarea segmentului ST, sugestivă de coronarospasm, este adesea silențioasă și Maseri a găsit la 20% din aceste situații aritmii severe. Spasmul coronar cu ocluzie coronară dinamică tranzitorie, a fost incriminat și în moartea subită coronară la persoanele sub 35 ani (Corrado și colab. 1988); deși ateroscleroza coronară semnificativă este găsită drept cauză de moarte subită numai la aproximativ 25% din aceste persoane tinere, la 2/3 din ele moartea subită a fost găsită ca primă manifestare a bolii coronariene.

Prevenirea morții subite coronariene la persoanele cu cardiopatie ischemică nedureroasă constituie o problemă mult mai grea decît la persoanele cu boală ischemică dureroasă. Întrucît moartea subită este legată de episoadele de ischemie miocardică silențioasă, tratamentul curativ și profilactic al acestora și, în principal, al „încărcării ischemiei totale" ar fi de dorit. Eficiența acestui tratament pare însă limitată în primul rînd de mijloace logistice. Pe de altă parte, un număr din morțile subite coronariene probabil sînt legate de aritmii severe neischemice sau în care ischemia nu poate fi dovedită. Tratamentul profilactic antiaritmic nu este total eficient la bolnavi cu ischemie miocardică obiectivată. Opțiunea cea mai bună pentru prevenirea morții subite o reprezintă delimitarea grupurilor cu risc crescut, în funcție de criteriile de definire a ischemiei silențioase și asigurarea unui eventual tratament antiaritmic, cu riscul cel mai mic de proaritmie. Alegerea medicației se bazează ideal pe studii de electrofiziologie care permit selectarea drogului cel mai eficace. Prevenirea morții subite în cardiopatia ischemică nedureroasă și asimptomatică reprezintă, astfel, un obiectiv pentru viitor.

Scanned with OKEN Scanner

BIBLIOGRAFIE SELECTIVĂ

1. ARNIM T. V., REUSCHEL-JANESTSCHEK E. — Europ. Heart J., 1988, Sup. N, 89.
2. ARNIM T. V., MASERI A. — Silent ischemia — Current Concepts and Management. Darmstadt, Steinkopff — 1987, p. 162.
3. ASSEY M. E., WALTERS G. L., HENDRIZ G. H. şi colab. — Am. J. Cardiol., 1987, 59: 497.
4. BOGATY P., DAGENAIS G. R., CANTIN B şi colab. — Am. J. Cardiol., 1989, 64: 1 284.
5. BOSTACA I. — Med. internă, 1988, 4: 301.
6. BRAUNWALD E., KLONER R. A. — Circulation, 1982, 66: 1 146.
7. CHENG T. O. — Am. Heart J., 1990, 120: 396.
8. COHN P. F. — Am. J. Med., 1989, 86, (1. A), 6.
9. COHN P. F. — Ann. Intern. Med., 1988, 109, 312.
10. COHN P. F. — Silent Myocardial Ischemia and Infarction. New York, Marcel Dakker, 1986.
11. CREA F., PUPITA G., GALASSI A. R., MASERI A. — Circulation, 1990, 81, 164.
12. DEANFIELD J. E., SHEA M. J., SELWYN A. P. — Am. J. Med., 1985, 79, (sup 3 A), 18.
13. DEANFIELD J. E. — J. of Angina and Silent Ischemia, 1987, II, 1, 4.
14. DOYLE J. T. — Circulation, 1987, 75, II, 12.
15. DROSTE .C, LEMMEN S., NITSCHE R. şi colab. — Europ. Heart J., 1988, 9, Sup. N, 169.
16. DZAU V., BRAUHWALE E. şi colab. — Am. Heart J., 1991, 121, 1 244.
17. EPSTEIN S. E., QUYYUMI A. A., BONOW R. O. — N. Engl. J. Med., 1988, 318, 1 038.
18. ERIKSSEN J., THANLOW E., COHN P. F. — Circulation, 1987, 76, sup. IV, 77.
19. FOX J. P., BEATTIE J. M., SALIH M. M. şi colab. — Europ. Heart J., 1988, 9, sup. N, 108.
20. GHERASIN L., BRUCKNER I. — Medicina internă, 1989, 41, 97.
21. GHERASIM L., CINTEZĂ M. — Fiziopatologia circulaţiei coronariene In „Fiziologia şi fiziopatologia hemodinamicii" sub red. I. Theodorescu Exarcu — Ed. Medicală, 1985, Buc., p. 1 081.
22. GLAZIER J. J., CHIERCHIA S., BROWN M. J. şi colab. — Am. J. Cardiol., 1986, 58, 667.
23. GOTTLIEB S., WEISFELDT H., OUYANG P. şi colab. — N. Engl. J. Med., 1986, 314, 1 214.
24. HENSCH G. — Circulation, 1990, 81. 1.
25. JOHNSON S. H., BIGELOW C., LEE K. L. şi colab. — Am. J. Cardiol., 1991, 67, 919.
26. LE VEAU P. J., ROZANSKI, A., KRANTZ D. S. şi colab. — Am. Heart J., 1989, 118, 1.
27. KANNEL W. B., DANNENBERG A. L., ABBOTT R. D. — Am. Heart J., 1985, 109, 581.
28. KANNEL W. B. — Am. Heart J., 1989, 117, 221.
29. KENNEDY H. L., WIENS R. D. — Am. Heart J., 1989, 117, 164.
30. MALLIANI A., LOMBARDI F. — Am. Heart J., 1982, 103, 575.
31. MALLIANI A. — Circulation, 1985, 73, 201.
32. MARBAN E. — Circulation, 1991, 83, 681.
33. MASERI A., CHIERCHIA S., DAVIES G. şi colab. — Am. J. Med., 1985, 79, sup. 3A, 7.
34. MASERI A. J. of Angina and Silent Ischemia., 1987, II, 2, 4.
35. MEHDAHL R. V., MAESHALL R. C., SCHEIUMANN M. — Med. Clin. North America, 1988, 72, 1 015.

Scanned with OKEN Scanner

CAPITOLUL XXXV

HIPERTENSIUNEA ARTERIALĂ ESENȚIALĂ

ROMAN VLAICU

DEFINIȚIE. În mod curent, prin hipertensiune arterială (HTA) se înțelege creșterea valorilor presiunii arteriale peste cifrele considerate, ca normale. Hipertensiunea arterială esențială (HTA esențială) poate fi definită ca acea formă de HTA în care tensiunea arterială (TA) crește progresiv, în perioade de luni și ani de zile, la valori mari, nu are o cauză cunoscută și induce modificări vasculare generale, mai ales la nivelul cordului, creierului și rinichilor. Cu cît valorile TA sistolice sau diastolice sînt mai mari, cu atît este mai mare și morbiditatea și mortalitatea prin HTA. Cercetările epidemiologice au evidențiat o distribuție continuă a valorilor TA în populație, dar stabilirea unei limite precise între „normal" și „patologic" apare arbitrară. Orice definiție a HTA se bazează deci pe alegerea arbitrară a acestei valori prag. Valorile presiunii arteriale, condiționate, în principal, de produsul dintre debitul cardiac și rezistența vasculară periferică, oscilează mult în cursul ciclului nicthemeral, adaptîndu-se mereu cerințelor și solicitărilor organismului. Valorile „normale" ale presiunii arteriale au fost calculate în baza datelor statistice privind distribuția valorilor tensiunii arteriale în diverse grupuri de populație adultă, de ambele sexe. La recomandarea unui comitet de experți ai Organizației Mondiale a Sănătății, se consideră ca valori normale — valorile situate între 110 și 140 mmHg pentru presiunea sistolică și între 65 și 90 mmHg, pentru presiunea diastolică. Se consideră ca hipertensiune arterială valorile de 160 mmHg sau mai mari pentru presiunea sistolică și 95 mmHg sau mai mari pentru presiunea diastolică.

Valorile situate între 140 și 160 mmHg pentru presiunea sistolică și 90—95 mmHg pentru cea diastolică, sînt considerate ca exprimînd o „hipertensiune de graniță" („borderline hipertension").

Cînd pe un fond de presiune arterială normală se suprapun creșteri moderate, de durată variabilă, ale presiunii arteriale, hipertensiunea se numește „labilă", „oscilantă", tranzitorie, iar cînd creșterile sînt brutale și mari, cu tablou clinic evident, hipertensiunea se numește paroxistică. Termenii de „labilă" sau „oscilantă" nu par cei mai potriviți, pentru că atît la normotensivi cît și la hipertensivi, apar oscilații și labilități ale cifrelor presionale în condițiile vieții și activității zilnice.

Scanned with OKEN Scanner

Aprecierea valorilor tensiunii arteriale se face cu ajutorul manometrelor cu mercur, aneroide sau electronice — atașate la un manșon suficient de lung și de cel puțin 14 cm lățime. Determinarea se face auscultator sau prin semnal electric. De regulă, se fac 2—3 determinări la 5—10 minute interval — notîndu-se valorile minime obținute. În citirea valorilor presiunii arteriale se recomandă ca la obezi și la persoanele vîrstnice (cu artere aterosclerotice) să se facă o corecție a presiunii sistolice de 15—20 mmHg în minus — valoare cerută de interpunerea țesutului grăsos, respectiv rezistența pereților vasculari. Din 100 de persoane care la prima citire au avut valori hipertensive, la a treia citire rămîn hipertensivi doar 33.

EPIDEMIOLOGIE

HTA este una din cele mai răspîndite boli cardiovasculare. Prezența bolii oscilează între 5 și 7% în țările slab dezvoltate și 10—20% în țările industrializate. Se apreciază că, în aproximativ 50% din cazuri, hipertensiunea este ușoară, chiar asimptomatică. De cele mai multe ori aceasta este descoperită întîmplător sau la unele examinări active de depistare, la examinări periodice, la examinări pentru angajare etc. Se consideră, mai des, că limitele între normal și patologic stabilite de către *OMS* sînt prea mari și că în realitate valorile cuprinse între 140 și 160 mmHg dublează riscul de-a face cardiopatie hipertensivă, față de valorile sub 140—90. De aceea, tot mai mult se propune ca valori limită „hipertensive" 140 și 90 mmHg. Frecvența HTA, la populația adultă, dacă valorile limită ar fi 140—190 mmHg ar crește pînă la 38%.

În Germania se apreciază că fiecare al 5-lea locuitor suferă de HTA, că 50% din hipertensivi nu știu că au valori crescute ale TA, boala fiind asimptomatică și că jumătate din bolnavii tratați, datorită lipsei sau penuriei de simptome nu-și iau boala în serios și nu respectă recomandările medicale.

HTA apare, de regulă, după vîrsta de 30 de ani, frecvența ei crește în general cu vîrsta, este asemănătoare la cele două sexe între 40 și 60 de ani și devine frecventă la femei la 60 de ani. Din aceste motive, aprecierea valorilor presiunii arteriale ca normale sau patologice în cazuri individuale reprezintă o problemă. Numeroși parametri: vîrsta, sexul, constituția etc. intervin în determinismul presiunii arteriale. Se recomandă ca valori limită pentru diagnosticul hipertensiunii arteriale, valorile care, la subiecții netratați, cresc în mod semnificativ riscul îmbolnăvirii cardiovasculare. În acest sens au fost propuse și alte valori limită: la bărbați sub 45 de ani: 130/90; la bărbați peste 45 de ani: 140—95; la femei de orice vîrstă: 160—95 (2).

Prin frecvența mare, prin manifestările și prin complicațiile pe care le produce, HTA reprezintă o cauză importantă de morbiditate și de invaliditate a populației adulte, populație în plină perioadă productivă. Ca o ilustrare, se notează că morbiditatea cardiovasculară la hipertensivi cu hipertensiune diastolică moderată, netratată, crește în 5 ani, cu 15% la persoanele sub 50 de ani și cu 63% la persoanele peste 60 de ani. (21)

Scanned with OKEN Scanner

HTA reprezintă totodată un factor de risc pentru diferite boli; numeroase studii au arătat că ea participă în mare măsură la producerea aterosclerozei coronariene, insuficienței cardiace, accidentelor vasculare cerebrale, insuficienței renale. S-a rătat de asemenea, că și creșterile mici ale TA nu sînt inofensive, ele putînd contribui la scurtarea duratei de viață; media duratei de viață a unui bărbat de 35 de ani, mai scade cu 4 ani, de la 76,5 la 72,5 ani cînd valorile TA, deși în cadrul normalului, sînt ușor crescute (130/90 mmHg) și rămîn netratate (43).

HTA este o cauză importantă de deces. Peste 50% din infarctele miocardice și peste 75% din accidentele vasculare cerebrale au la bază HTA. Ea rămîne principalul factor de risc pentru boala vasculară cerebrală, coronariană și renală — pentru bolile cardiovasculare în general, care realizează peste 50% din totalul deceselor în populația adultă.

HTA are numeroase implicații socioeconomice care și ele influențează frecvența și caracterul bolii. Răspîndirea bolii pe glob este inegală. Există, pe de o parte, populații cu nivel economic ridicat, în care HTA este frecventă și frecvența bolii crește cu vîrsta, iar complicațiile majore ale bolii sînt prezente mai ales dacă se asociază cu ateroscleroza. Există, pe de altă parte, colectivități slab dezvoltate din punct de vedere economic, în care incidența bolii este rară, chiar necunoscută, frecvența ei nu crește cu vîrsta și nici nu se asociază cu ateroscreloza.. Sînt cunoscute și țări în curs de dezvoltare sau în plină dezvoltare economică în care atît frecvența bolii cît și complicațiile și asocierea cu ateroscleroza sînt în plină creștere. Aceste aspecte epidemiologice, legate, de condițiile social-economice, de mediul geografic, de compoziția solului și a apei potabile, ca și de alte aspecte particulare unor grupuri etnice, pledează pentru intervenția acestor factori în complexul etiologic și patogenetic a bolii.

ETIOLOGIE

Deși HTA este o boală de mult cunoscută și deși frecvența ei este mare în populație, în mare majoritate a cazurilor, nu i se cunoaște etiologia. Sînt cunoscuți însă numeroși factori care participă interindividual și în măsură variabilă la patogenia HTA: diametrul și elasticitatea vaselor, reologia sîngelui, contractilitatea miocardului, vîrsta, sexul, rasa, obezitatea, aportul în exces de sare, dereglări ale sistemelor hormonale, hormoni tisulari cu funcție auto- și paracrină, substanțe endoteliale, factori de creștere, s.a. Numai într-o mică parte a cazurilor, etiologia este binecunoscută. Aceste hipertensiuni poartă numele de hipertensiuni secundare, spre deosebire de hipertensiunea fără cauză cunoscută, care poartă numele de hipertensiune esențială (primară sau idiopatică). Cazurile de hipertensiune cu o cauză definită sînt însă foarte rare, proporția din totalul hipertensiunilor fiind apreciată în jur de 5% în condițiile unei investigații etiologice amănunțite și riguroase. Marea majoritate a hipertensiunilor aparțin hipertensiunii esențiale. În lipsa unei etiologii clare și a identificării unor factori sau condiții cu rol etiologic cert, cercetarea cauzelor HTA esențiale, a fost îndreptată înspre analiza condițiilor în care ea apare mai frecventă în unele situații cum ar fi în unele familii, în unele

Scanned with OKEN Scanner

grupuri de persoane, în unele profesiuni, în anumite condiții de alimentație și de viață etc. În contrast, au fost analizate și situațiile în care frecvența HTA esențiale este mică. Astfel, după modelul studiului răspîndirii cardiopatiei ischemice, au putut fi identificați unii factori, unele caracteristici, unele condiții a căror prezență oferă un risc sporit pentru apariția HTA esențiale la persoanele din grupurile respective — și dimpotrivă, s-a putut stabili că la grupurile de persoane lipsite de acești factori, frecvența HTA este mică. Factorii și condițiile în prezența cărora frecvența HTA este mai mare poartă numele de factori de risc (35).

Factorii de risc principali ai HTA esențiale, discutați în literatura de specialitate, sînt ereditatea, conținutul de Na din alimentație, stările de încordare nervoasă, inclusiv tipul de comportament, vîrsta, sexul, supragreutatea, fumatul și consumul de alcool (33).

Ereditatea. Rolul jucat de factorul ereditar în relația cu alți factori în geneza hipertensiunii arteriale esențiale, este și în prezent încă mult discutat (vezi și capitolul „Genetica bolilor cardiovasculare"). Studii pe familii, mai ales pe gemeni, au încercat să dea un răspuns problemei. În general, contribuția factorului genetic, a fost apreciată între 60%, la gemeni, și 30% în studiile pe familii de hipertensivi (2). Faptul că se obțin date mai concludente între valorile presiunii arteriale ale părinților (pacienților), cu ale copiilor naturali, decît cu ale copiilor adoptivi și că, agregările de similitudine sînt mai frecvente imediat după naștere, pledează în favoarea intervenției unui factor genetic, mai mult decît a unor factori din mediul extern (2). Pe de altă parte însă, studiile populaționale largi, privind valorile presiunii arteriale la rudele hipertensivilor și ale normotensivilor, în corelație cu sexul, vîrsta, greutatea corporală și alți factori economico-sociali, arată că factorului genetic îi revine un rol mai mic, chiar greu de apreciat.

Totuși, unele date bine stabilite, pledează pentru participarea unui factor moștenit: hipertensiunea arterială esențială poate afecta mai mulți membri ai aceleiași familii (agregabilitatea familială), este mai frecventă, survine la vîrste mai tinere, și are, de regulă, o evoluție mai severă la descendenții hipertensivilor. Valorile presiunii arteriale, în raport cu vîrsta, sînt relativ mai mari la rudele de gradul I ale hipertensivilor, comparativ cu familiile fără membrii hipertensivi. În familiile cu ambii părinți hipertensivi, hipertensiunea arterială apare cu 10 ani mai devreme decît în familiile cu un singur părinte afectat și cu 20 de ani mai devreme decît în familiile neafectate. Prevalența hipertensiunii arteriale crește de 1—2 și respectiv 3—5 ori în familiile cu un părinte (tată, mamă) sau ambii părinți afectați.

Deși au fost cercetați, sub diferite aspecte, factorii prohipertensivi, care s-ar transmite ereditar, pînă în prezent, nu există dovezi pentru o boală ereditară specifică, monogenică.

Dintre factorii endogeni ereditari cu posibil rol în geneza hipertensiunii arteriale esențiale, sînt de subliniat:

— grupa sanguină: în general, hipertensiunea arterială este mai frecventă în grupele 0, A și B și mai rară în grupul AB;

— un deficit genetic funcțional renal, în sensul că rinichiul este incapabil să excrete în mod suficient Na^+; acest deficit determină creș-

Scanned with OKEN Scanner

terea așa-numitului „al treilea factor", factor circulator inhibitor al transportului Na prin membranele celulare (inhibitor al Na^+—K^+—ATP-azei) (7). Factorul inhibitor de transport a fost găsit crescut la hipertensivi, față de normotensivi — celulele implicate fiind pînă în prezent celulele musculare, leucocitele și limfocitele. Prin acumularea de Na și Ca intracelular, în celulele musculare netede, crește tonusul și excitabilitatea acestor celule. În același timp cu creșterea inhibitorului de transport sodic transmembranar, la hipertensivi apare o creștere a stimulării plasmatice a glucozo-6-fosfatdehidrogenezei și scăderea activității reninei plasmatice, modificări observate și la normotensivi și corelate cu creșterea vîrstei și a ingestiei de Na;

— unele cercetări sugerează prezența unui anumit tip de HTA la bolnavii hipertensivi, la care boala are o evoluție malignă;

— date relativ recente, demonstrează că există persoane sensibile la ingestia, respectiv restricția, de Na din alimentație și persoane la care alimentația bogată în Na sau restricția de Na nu influențează valorile presiunii arteriale. În aceste condiții, este de presupus că s-ar moșteni o sensibilitate la Na a celulelor musculare netede din peretele vascular. Datele semnalate par să se coreleze cu cele privind inhibitorul transportului de Na transmembranar.

Unele observații privind genetica HTA esențiale umane sînt similare cu cele rezultate din experiențe genetice efectuate pe șobolani. Există 4 tulpini de șobolani hipertensivi, obținute prin încrucișări consanguine: tulpina Aoki-Okamoto — „șobolani cu hipertensiune spontană"; tulpina neo-zeelandeză de „șobolani genetic hipertensivi"; tulpina milaneză „șobolani hipertensivi" fără semne de hiperreactivitate simpatică — dar cu alterarea funcției renale — și tulpina Brookhoven, cu două tulpini homozigote cu caracter opus — una cu sensibiltate crescută față de sare — alta cu rezistență înnăscută în a face hipertensiune la încărcarea cu sare.

Cercetările pentru a găsi „trăsături" genetice caracteristice HTA sînt în continuă dezvoltare. Ideal ar fi găsirea unor markeri genetici — care după regulile mendeliene ar putea fi identificați în generații succesive. Tensiunea arterială avînd un control poligenic, nu poate însă avea un marker unic. Diverși markeri posibili intervin mai probabil cantitativ și aditiv la realizarea HTA. Pînă în prezent au fost suspectați ca markeri genetici hipertensivi: incapacitatea relativă a angiotensinei, scăderea eliminării urinare a kalikreinei, absența din urină a substanțelor vasodepresoare, modificări în transportul cationic transmembranar, creșterea urinară a metabolitului OHDOCA etc.

Mecanismele genetice ale hipertensiunii arteriale sînt în plin studiu. Deocamdată se menține încă ipoteza după care, în hipertensiunea arterială esențială, se moștenește un teren cu predispoziție la boală, predispoziție care devine realitate în funcție de numeroși factori, printre care și factorii de mediu ambiant. Factorul genetic rămîne unul dintre principalii factori de risc ai hipertensiunii arteriale, factor care, pentru moment nu poate fi încă cunoscut și influențat (26).

Vîrsta. Valorile TA au o creștere de-a lungul vieții cu rate diferite de variație: o primă creștere rapidă se constată la trecerea de la nou-născut la valorile mai mari ale copilului și adolescentului. Creșterea fiziologică a valorilor tinde să fie minimă între 20 și 45 ani atît la bărbați cît

Scanned with OKEN Scanner

și la femei, pentru ca între anii 60 și 70 să se constate o creștere anuală cu 0,5—1 mmHg a PA sistolice (2,33).

Totuși, rata creșterii TA într-o populație nu este uniformă, dependența de vîrstă fiind corelată cu alți factori de risc. Populațiile slab dezvoltate economic prezintă o rată de creștere a valorilor TA cu vîrsta mult mai mică decît a populațiilor cu standard economic ridicat (7). În general se acceptă o medie de creștere a TA în populație de la frecvența de 3—6% la persoane sub 40 de ani, la 9—15% între 40 și 50 ani și la peste 20% la vîrste peste 60 ani.

Sexul. În general, HTA esențială este mai frecventă la bărbați în populația sub 40 ani, devine egal răspîndită între cele două sexe, între 40 și 60 ani și apare mai des la femei după vîrsta de 60 ani (8). În fapt, femeile prezintă creșteri ale TA mult mai mici decît ale bărbaților în decadele 3—4 de viață, pentru ca apoi aceste creșteri să devină mai mari și mai frecvente decît ale bărbaților.

La toate vîrstele și în toate populațiile, HTA esențială la femei evoluează mai lent și mai ușor de controlat decît la bărbați. Totuși, femeile hipertensive sînt supuse acelorași riscuri de afectare cardiovasculară crescută față de femeile normotensive, ca și în cazul relației bărbați hipertensivi-normotensivi.

În țara noastră, studii epidemiologice prospective au demonstrat că în mediu rural, spre deosebire de cel urban, HTA este mai frecventă la femei decît la bărbați (26).

Rasa. Creșterea valorilor TA prezintă unele varietăți cu rasa și aria geografică. Populația neagră din Africa și America de Nord are aceeași rată și frecvență a valorilor crescute ale TA față de populația albă (2). Totuși, populația neagră urbană din S.U.A. are o rată a prevalenței HTA de două ori mai mare decît populația albă din aceeași zonă, iar riscul complicațiilor cardiovasculare secundare HTA este de 4 ori mai mare la această populație neagră față de semenii lor albi (8). Incidența și prevalența HTA pare mult redusă față de populația albă de tip caucazian, la populațiile din subcontinentul indian. La unele comunități din Africa de Est, Africa de Sud, Polinezia, se constată o foarte mică creștere a valorilor TA cu vîrsta.

Condițiile social-economice și de mediu înconjurător sînt strict legate de factorul de risc reprezentat de rasă, pentru că subiecții din același grup rasial transmutați la alt nivel de trai socioeconomic avansat prezintă incidența HTA caracteristică populației în care s-au inserat sau chiar mai mare, prin asocierea unor factori multipli de risc.

La unele grupe populaționale, a fost descrisă și o frecvență mai mare a bolii generată de o mai mare incidență a deficitelor genetice care se asociază cu boala hipertensivă (8).

Asociații morbide. HTA este de 2—3 ori mai frecventă la persoane cu diabet zaharat, supragreutate (obezitate), ateroscleroză și diateză urică decît la persoanele fără aceste boli. Această asociere se datorește unor factori etiopatogenetici comuni, printre care și unele trăsături genetice. Deși este greu de diferențiat cît aparține mediului ambiant și cît factorilor endogeni, prezența acestor boli asociate, la persoane sau în antecedentele eredocolaterale, constituie unul dintre factorii de risc ai hipertensiunii arteriale.

Scanned with OKEN Scanner

Factori din mediu. 1. *Aportul alimentar de sare.* Ingestia unor cantităţi mari de Na este considerată ca un factor de risc important pentru apariţia HTA; pentru apariţia HTA esenţiale este necesară însă şi prezenţa unei susceptibilităţi genetice pentru hipertensiune. Persoanele care nu sînt susceptibile la hipertensiune nu prezintă valori tensionale crescute chiar şi atunci cînd se administrează cantităţi mari de sodiu, timp îndelungat. Studiile epidemiologice au arătat rolul important al sodiului ca factor de risc. În ţările industrializate, consumul de sodiu zilnic este mult mai mare, depăşind 200 mEq/zi (10—12 g/zi), spre deosebire de ţările neindustrializate unde consumul de Na este scăzut, iar cel de K crescut în alimentaţie. Totuşi nu există o corelaţie imediată între nivelul individual al TA şi ingestia de sare, aceasta explicîndu-se prin necesitatea prezenţei unei susceptibilităţi genetice pentru apariţia HTA (7). Se defineşte drept consum crescut de sare, consumul a peste 10 g/zi, iar cel scăzut, sub 4 g/zi. Un alt argument al rolului ingestiei crescute de Na în producerea HTA este şi faptul că restricţia de sare la bolnavii hipertensivi duce la scăderea valorilor TA. Această sensibilitate la restricţia de sare este mai evidentă la tineri decît la vîrstnici. De aici concluzia că regimul hipodesodat are indicaţii profilactice/terapeutice, mai ales la persoanele tinere. Modalităţile prin care ingestia crescută de sare intervine în producerea HTA esenţială sînt prezentate în capitolul de patogenie.

Importanţa patogenică a clorurii de sodiu este repusă în discuţie în lumina unor ample studii populaţionale (Framingham, *National Health and Nutrition examination Survey I,* Intersalt), din care rezultă că nu există o relaţie importantă între raportul de sare şi TA şi că sarea nu poate fi considerată ca unul din factorii de risc hotărîtori pentru producerea HTA.

Mai multe argumente ar pleda în acest sens:

— distribuţia răspunsului TA la o reducere a sării, atît la normocît şi la hipertensivi, arată că scăderea TA la restricţia de sare apare numai la unii subiecţi, pe cînd la alţii TA rămîne nemodificată sau poate chiar creşte;

— creşterea pînă la de 2—3 ori a aportului de sare la normo- sau hipertensivi duce la o creştere a TA numai la un procent redus (15—20% din aceştia) şi invers restricţia de sare pare să scadă TA la acelaşi procent mic.

— studiul Intersalt efectuat pe 10 000 subiecţi din 32 ţări şi 52 centre (1988) a arătat că aportul zilnic de clorură de sodiu nu are nici o relaţie cu TA medie şi nici cu HTA şi că reducerea aportului zilnic de sare la 100 mmol (5,8 g NaCl) produce o scădere doar cu 2,2 mmHg a tensiunii sistolice şi cu 0,1 mmHg a tensiunii diastolice;

— tinerii cu HTA de graniţă sau cu HTA blîndă reacţionează într-o măsură foarte redusă cu o scădere a TA la restricţia de sare.

Faptul că numai un procent redus de hipertensivi (în jur de 20%) reacţionează semnificativ cu scăderea, respectiv creşterea TA la reducerea, respectiv sporirea aportului de sare, face să se presupună existenţa la aceştia a unei „sensibilităţi" la sare, a cărei identificare şi interpretare formează obiectul unor numeroase cercetări, ea putînd avea un suport genetic (studii de gemeni au arătat la aceştia o identitate de răspuns). Datele existente pun sub semnul întrebării ipoteza după care o restricţie

Scanned with OKEN Scanner

generală a consumului de sare ar avea ca efect o scădere a prevalenței HTA și deci o valoare preventivă.

Din punct de vedere practic, chiar dacă este improbabil că restricția de sare poate înlocui un tratament medicamentos în HTA manifestă, ea poate totuși scădea TA la hipertensivii cu valori mari ale TA la începutul tratamentului, poate fi utilă și să contribuie la reducerea nevoii de tratament medicamentos, mai ales la bolnavii cu „sensibilitate" la clorura de sodiu, trebuind însă să fie întotdeauna asociată cu tratarea altor factori importanți de risc, cum sînt: supraponderea, alcoolul, consumul crescut de grăsimi animale, aportul scăzut de fibre alimentare, s.a.

În ce privește datele referitoare la un eventual rol al ionilor de potasiu, calciu și magneziu în etiologia HTA, ele sînt considerate ca insuficiente, atît pentru a susține un atare rol, cît și pentru recomandări de ordin preventiv și terapeutic.

2. *Excesul alimentar.* În general, studiile populaționale arată o relație între nivelul presiunii arteriale și greutate corporală. Excesul alimentar, obezitatea, se însoțesc frecvent de HTA, iar scăderea în greutate este urmată de scăderea valorilor tensiunii arteriale. Relația supragreutate — HTA este complexă. Nu toți supraponderalii, obezii, devin hipertensivi. Relația supragreutate — HTA este numai în parte cauzală, secundară. Există numeroase cercetări care arată că, între excesul alimentar, obezitate și HTA, există interrelații complexe care interesează verigile nervoase centrale de reglare vasculo-metabolică.

3. Observații din numeroase țări arată că există o corelație inversă între *duritatea apei* potabile și morbiditatea prin HTA. Au fost aduse de asemenea argumente pentru relația dintre HTA și conținutul în anumite oligoelemente din apă și sol. În zonele cu rocă veche (precambriană) HTA este mai frecventă decît zonele cu rocă mai tînără. Excesul de Cadmiu și/sau Plumb în apă, precum și creșterea raportului Cd/Zn în rinichi ar favoriza apariția HTA.

4. *Consumul de alcool.* Consumatorii de peste 60 ml etanol/zi au, în general, valori tensionale mai mari și o incidență crescută a HTA, decît cei cu consum mai mic de alcool. Studii efectuate pe alcoolici dependenți au arătat că circa 50% au valori tensionale crescute, care se normalizează după dezalcoolizare. Creșterea tensiunii arteriale este datorită în mare măsură, factorilor asociați, psihoemoționali, vîrstă, fumat, consum de cafea etc. Totuși, consumul de 40 ml etanol crește semnificativ TA. Efectul cel mai intens îl are berea, urmată de vin și de băuturile tari. Hipertensiunea indusă de alcool este repede reversibilă după abstinența de alcool.

5. *Tutunul* produce prin nicotină o creștere de scurtă durată a TA, dar nu există dovezi sigure că ar fi o cauză a HTA. Nicotina are importanță însă în ce privește apariția de complicații la hipertensivi. Ea intervine în metabolismul adrenalinei-noradrenalinei, crescînd eliberarea de noradrenalină și este cunoscut că hipertensivii fumători necesită doze mai mari de propranolol pentru scăderea TA. Numeroase studii au arătat că hipertensivii fumători au un risc mai mare de apariție a unei hipertensiuni maligne și de hemoragii subarahnoidiene și că au o mortalitate mai crescută în comparație cu hipertensivii nefumători. Renunțarea

Scanned with OKEN Scanner

la fumat nu duce la foştii fumători la reducerea TA, dar le scade în mare măsură riscul cardiovascular.

Creşterea TA la cei ce-au renunţat la fumat pare a fi datorată creşterii în greutate a acestor persoane.

6. *Factorii psihoprofesionali.* HTA este mai frecventă la categoriile profesionale caracterizate prin sedentarism şi muncă predominant intelectuală decît la categoriile profesionale fizic active. Diferenţele de frecvenţă sînt determinate, în mare parte de alimentaţie, predispoziţie ereditară şi de factori psihologici (stress, mod de viaţă). Rolul conflictelor psihice, al stressului, în geneza HTA în afara predispoziţiei ereditare este încă controversat, nu însă şi rolul acestora în determinarea puseurilor de hipertensiune şi a complicaţiilor bolii.

PATOGENIE

În HTA, problemele fiziopatologice sînt strîns legate de cele ale hemodinamicii.

Din punct de vedere hemodinamic, se ştie că presiunea arterială (PA) este determinată, pe de o parte de *debitul cardiac* (DC), şi, pe de altă parte, de *rezistenţa totală periferică* (RTP) (suma rezistenţelor, la nivelul arterelor, la fluxul sanguin arterial); PA=DC×RTP.

HTA poate rezulta din creşterea debitului cardiac (hipertensiune de tip sistolic, de debit, de volum), din creşterea rezistenţei totale periferice (hipertensiune de tip diastolic, de rezistenţă) sau prin creşterea atît de DC cît şi a RTP. În formula PA=DC×RTP, PA se referă la presiunea arterială medie care poate fi determinată din formula:

$PA\ (medie) = Pd + \frac{Ps - Pd}{3}$ în care Ps=presiunea sistolică; Pd=presiunea diastolică.

La realizarea presiunii arteriale mai contribuie şi alţi factori, mai puţin importanţi decît DC şi RTP: elasticitatea pereţilor arteriali, viscozitatea sîngelui, întoarcerea venoasă etc.

Principalii parametri hemodinamici, DC şi RTP, sînt şi ei, sub influenţa a numeroşi alţi factori. Debitul cardiac este influenţat de performanţa ventriculului stîng (de intinderea fibrei miocardice, de presiunea telediastolică, de întoarcerea venoasă de forţa de contracţie, de raportul dp/dT etc.) şi de frecvenţa bătăilor cordului (factor nervos vegetativ, endocrin etc.); rezistenţa totală periferică este influenţată de tonusul sistemului simpatic, de nivelul şi calitatea substanţelor vasoactive (vasoconstrictoare, vasodilatatoare) circulante etc.

Modificările hemodinamice nu sînt similare la toţi hipertensivii, ci prezintă diferenţe ce pot fi grupate în trei categorii:

— Diferenţe corelate cu etiologia HTA. Astfel, debitul cardiac este crescut în HTA de graniţă juvenilă sau în HTA sistolică izolată, în aldosteronismul primar, în nefropatiile parenchimatoase cronice, în bolile arterelor renale, în care şi RTP este crescută. Debitul cardiac poate fi scăzut în HTA grave cu hipertrofie ventriculară stîngă sau cu insuficienţă cardiacă congestivă. În majoritatea cazurilor de HTA care include şi 95%

Scanned with OKEN Scanner

din bolnavii cu HTA esențială, creșterea TA este proporțională cu importanța creșterii RTP.

— Diferențe în cadrul aceleiași etiologii, dependente de diverși factori ce produc HTA la un anumit subiect. În cadrul HTA esențiale există o mare heterogenitate între bolnavi, datorită variatelor mecanisme presorii ce acționează și care au expresii hemodinamice diferite. Recurgîndu-se la un numitor comun — mărimea volumului intravascular — s-au deosebit bolnavi cu volum intravascular mic, cu hematocrit crescut (vechii hipertensivi roșii), la care severitatea HTA este proporțională cu reducerea volumului intravascular și bolnavi cu volum intravascular crescut, la care creșterea TA este corelată cu mărimea volumului intravascular. Această diferențiere a condus la împărțirea bolnavilor cu HTA esențială în bolnavi cu activitatea reninei plasmatice (ARP) normală, crescută și scăzută. Bolnavii cu ARP crescută au forma de HTA cu volum intravascular mai mic, iar cei cu ARP scăzută sau absentă, au formă de HTA dependentă de un volum mai mare intravascular. Aceste diferențe hemodinamice sînt folosite și pentru individualizarea terapiei.

— Diferențe corelate cu gravitatea HTA. În cursul evoluției HTA, condițiile hemodinamice se modifică în raport cu creșterea TA. Debitul cardiac este inițial crescut (mai frecvent la tineri și mai rar la bătrîni), iar pe măsura agravării bolii și proporțional cu creșterea TA, RTP și rezistențele vasculare de organ cresc. Cordul și arteriolele se adaptează noilor condiții, primul prin hipertrofia ventriculului stîng, iar arteriolele prin îngroșarea mediei, reușind să asigure pentru o perioadă de timp performanța cardiacă normală și funcțiile circulatorii principale, fără sau numai cu puține manifestări clinice. Cînd modificările structurale ale cordului și arteriolelor nu mai pot, datorită creșterii continue a RTP, asigura adecvat circulația și activitatea organelor principale, se instalează insuficiența cardiacă și apar deficite funcționale ale rinichiului și altor organe. Afectarea precoce a hemodinamicei renale, precedînd chiar alterarea funcției de excreție, este reflectată de creșterea uremiei care este proporțională cu scăderea fluxului renal, iar mărimea cordului poate fi detectată ecocardiografic, mai înainte de-a deveni aparentă, chiar precedînd reducerea fluxului sanguin renal.

Reglarea reflexă a TA. Reglarea TA se face prin mai multe mecanisme de control corelate, fiecare îndeplinind funcții specifice. În funcție de modalitatea de a intra în acțiune, sînt descrise două sisteme de control (vezi și capitolul „Reglarea hemodinamicii"): sistemul cu acțiune rapidă și sistemul cu acțiune prelungită. Sistemul de reglare cu acțiune rapidă acționează prin intermediul sistemului nervos și hormonal. Receptorii din peretele arterial (baroreceptori localizați în peretele majorității arterelor mari din regiunea toracică și a gîtului, îndeosebi în sinusul carotidian și arcul aortei) detectează modificările TA pe care le transmit sistemului nervos central care reacționează în cîteva secunde prin creșterea sau scăderea frecvenței cardiace, respectiv vasoconstricția sau vasodilatarea arteriolelor și venulelor din periferie. Receptorii din arcul aortic în special inhibă o presiune medie crescută și o aduc spre un *steady-state*, reducînd cu pînă la 50% valoarea crescută inițială. Mecanismul hormonal de control cu acțiune rapidă se bazează în principal pe aldosteron și intervine de la cîteva minute la cîteva ore. Deși reglarea nervoasă cu

Scanned with OKEN Scanner

acțiune rapidă este efectivă și corectează rapid anomaliile TA, în general își pierde capacitatea de control în cîteva ore (maximum zile), deoarece baroreceptorii se adaptează la noul regim presional. Pentru continuarea acțiunii reglatoare, intervin mecanisme cu acțiune de durată, în cadrul cărora rinichiul joacă un rol fundamental, prin capacitatea de a crește sau scădea volumul circulant prin reabsorbția sau respectiv creșterea eliminării de apă și săruri; asocierea funcției renale cu activitatea unor hormoni ca renina sau aldosteronul permit reglarea în timp a TA.

Este de reținut faptul că mecanismele de autoreglare a circulației (perfuziei) periferice se opun mult timp factorilor și condițiilor prohipertensive, încercînd prin jocul vasoconstricției, vasodilatației, pe de o parte, și a natriurezei, pe de altă parte, să mențină echilibrul presional în limite normale. Există dovezi că, în prima fază a unei HTA, intervine un factor „hormonal renal", factorul natriuretic, care determină eliminarea urinară a Na (și a apei). După unii cercetători, în acest proces numit „hipertensiune-natriureză", eliminarea Na și a apei, la normotensivi, s-ar datora creșterii presiunii hidrostatice peritubulare, în timp ce, la hipertensivi, procesul hipertensiune-natriureză nu acționează, și astfel creșterea rezistenței vasculare renale duce la creșterea fracției de filtrație, la creșterea presiunii oncotice peritubulare și deci la retenția de Na și apă. La hipertensivi, procesul se manifestă deci ca și cum presiunea ar fi prea mică. Retenția de Na și apă se observă, după un timp, și la hipertensivii tratați cu hipotensoare fără adaus de diuretice. De aceea, se impune asocierea diureticelor la tratamentul de durată cu alte medicamente hipotensoare.

De importanță practică, terapeutică, este cunoașterea evoluției modificărilor hemodinamice din HTA în raport cu vîrsta. La persoane tinere (17—29 ani), HTA (de regulă la descendenții din părinți hipertensivi) începe prin creșterea debitului cardiac cu rezistență periferică normală, sau ușor crescută la efort. În cursul evoluției, la vîrsta de 30—39 ani, debitul cardiac se normalizează, iar rezistența periferică crește pentru ca după 50 de ani, debitul cardiac să scadă iar rezistența periferică totală să crească foarte mult.

HTA apare deci ca o disreglare a multitudinii de factori care interacționează pentru a menține presiunea arterială normală, un rol deosebit jucînd sistemul nervos, sistemul endocrin, rinichiul, substanțele vasoactive, ionii de Na și Ca. Deși au fost descrise diverse ipoteze patogenice (neurogene, umorală, endocrină etc.), la realizarea HTA pot interveni de fapt toate verigile fiziopatologice care participă la reglarea presiunii arteriale.

Rolul sistemului nervos central și al sistemului nervos simpatic. Cercetările din ultimii ani, mai ales experimentale, au permis identificarea unor zone din sistemul nervos central și periferic cu rol în reglarea tensiunilor arteriale:

— *centrul vasomotor medular* (centru integrator principal al sistemului nervos simpatic, aflat sub influența hipotalamusului și a sistemului limbic, precum și a cortexului și nucleului tractului solitar);

— *nucleul tractului solitar* localizat bilateral pe partea dorsală a bulbului rahidian (punctul terminal al aferențelor baroreceptorilor, avînd conexiuni cu hipotalamusul, sistemul limbic, cerebelul și sistemele neuro-

Scanned with OKEN Scanner

chimice de sinteză de catecolamine și serotonină) inhibă activitatea centrului vasomotor medular;

— *aria postremă* — situată lîngă nucleul tractului solitar — excită activitatea centrului vasomotor medular;

— *grupul neuronal* A_1 *și* A_2 (localizate în porțiunea caudală a măduvei ventrolaterale), cu rol încă nedefinit în reglarea tensiunii arteriale;

— *aria anterolaterală a ventriculului trei* (loc de secreție a factorului natriuretic);

— *hipotalamusul* (nucleul supraoptic și paraventricular) împreună cu sistemul limbic (mai ales centrii subcorticali) și cu cortexul au acțiune stimulatorie asupra centrului vasomotor medular; stimularea receptorilor alfa-adrenergici centrali duce la activarea sistemului inhibitor bulbo-spinal, reducerea tonusului nervos periferic și hipotensiune, iar stimularea beta-receptorilor andrenergetici duce la descărcări simpatice și hipertensiune;

— *eferențe simpatice* — excitatoare — la nivelul inimii și vaselor (excepție vasele intracerebrale?), medulosuprarenalei, rinichiului;

— *receptori adrenergici: alfa-1-postsinaptici* (localizați pe mușchiul neted muscular) care sînt vasoconstrictori prin excitație și *alfa-2-presinaptici* a căror excitație inhibă eliberarea ulterioară de noreprinefrină la nivelul terminației nervoase smpatice (*feed back* negativ), menținînd astfel un tonus vascular periferic. Există și alfa-2-receptori postsinaptici, care reacționează numai la concentrații mari de catecolamine circulante, de exemplu, în feocromocitom;

— *beta-1-receptori* — prin excitație cresc frecvența cordului și inotropismul; beta-2-receptori — care prin excitație produc arteriolodilatație;

— *neurotransmițători:* noreprinefrina, epinefrina, dopamina, serotonina, GABA, aceticolina și unele peptide endogene.

Recent s-a arătat că la subiecții cu HTA ușoară netratați, hemodinamica, trombocitele și rinichii reacționează în exces la concentrații fiziologice de epinefrină. Hipertensivii reacționează excesiv și la concentrațiile serice de epinefrină ce corespund celor prezente în condiții de stress, fapt ce arată că epinefrina este un mediator important al răspunsului la condițiile de stress psihic și că deci joacă un rol evident în patogenia HTA.

— *Sistemul nervos central* (prin activitatea centrilor vasomotori), sistemul nervos vegetativ (mai ales prin hipertonusul simpatic), precum și reflexele primite de la baro- și presoreceptori (cardioaortici și sinocarotidieni), chemoreceptori (sensibili la ischemie) și volumreceptori (situați în atriul drept), intervin în reglarea tonusului arterial și a presiunii arteriale. Unii autori (Lang, Miasnikov) consideră primordial rolul sistemului nervos în producerea HTA esențiale. Sub influența a diverși factori (stress, emoții, încordare nervoasă etc.) s-ar produce o excitabilitate crescută la nivelul centrilor vasomotori și, prin intermediul sistemului nervos simpatic, al sistemului endocrin și al mediatorilor chimici, al funcției renale, se produce spasmul arteriolar și creșterea tensiunii arteriale.

Argumente în susținerea rolului sistemului nervos în reglarea — geneza HTA sînt aduse de cercetările făcute la hiperreactori, în special tineri, deseori descendenți din părinți hipertensivi, prin testul presor la rece

Scanned with OKEN Scanner

chimice de sinteză de catecolamine și serotonină) inhibă activitatea centrului vasomotor medular;

— *aria postremă* — situată lîngă nucleul tractului solitar — excită activitatea centrului vasomotor medular;

— *grupul neuronal* A_1 *și* A_2 (localizate în porțiunea caudală a măduvei ventrolaterale), cu rol încă nedefinit în reglarea tensiunii arteriale;

— *aria anterolaterală a ventriculului trei* (loc de secreție a factorului natriuretic);

— *hipotalamusul* (nucleul supraoptic și paraventricular) împreună cu sistemul limbic (mai ales centrii subcorticali) și cu cortexul au acțiune stimulatorie asupra centrului vasomotor medular; stimularea receptorilor alfa-adrenergici centrali duce la activarea sistemului inhibitor bulbo-spinal, reducerea tonusului nervos periferic și hipotensiune, iar stimularea beta-receptorilor andrenergetici duce la descărcări simpatice și hipertensiune;

— *eferențe simpatice* — excitatoare — la nivelul inimii și vaselor (excepție vasele intracerebrale?), medulosuprarenalei, rinichiului;

— *receptori adrenergici: alfa-1-postsinaptici* (localizați pe mușchiul neted muscular) care sînt vasoconstrictori prin excitație și *alfa-2-presinaptici* a căror excitație inhibă eliberarea ulterioară de noreprinefrină la nivelul terminației nervoase smpatice (*feed back* negativ), menținînd astfel un tonus vascular periferic. Există și alfa-2-receptori postsinaptici, care reacționează numai la concentrații mari de catecolamine circulante, de exemplu, în feocromocitom;

— *beta-1-receptori* — prin excitație cresc frecvența cordului și inotropismul; beta-2-receptori — care prin excitație produc arteriolodilatație;

— *neurotransmițători:* noreprinefrina, epinefrina, dopamina, serotonina, GABA, aceticolina și unele peptide endogene.

Recent s-a arătat că la subiecții cu HTA ușoară netratați, hemodinamica, trombocitele și rinichii reacționează în exces la concentrații fiziologice de epinefrină. Hipertensivii reacționează excesiv și la concentrațiile serice de epinefrină ce corespund celor prezente în condiții de stress, fapt ce arată că epinefrina este un mediator important al răspunsului la condițiile de stress psihic și că deci joacă un rol evident în patogenia HTA.

— *Sistemul nervos central* (prin activitatea centrilor vasomotori), sistemul nervos vegetativ (mai ales prin hipertonusul simpatic), precum și reflexele primite de la baro- și presoreceptori (cardioaortici și sinocarotidieni), chemoreceptori (sensibili la ischemie) și volumreceptori (situați în atriul drept), intervin în reglarea tonusului arterial și a presiunii arteriale. Unii autori (Lang, Miasnikov) consideră primordial rolul sistemului nervos în producerea HTA esențiale. Sub influența a diverși factori (stress, emoții, încordare nervoasă etc.) s-ar produce o excitabilitate crescută la nivelul centrilor vasomotori și, prin intermediul sistemului nervos simpatic, al sistemului endocrin și al mediatorilor chimici, al funcției renale, se produce spasmul arteriolar și creșterea tensiunii arteriale.

Argumente în susținerea rolului sistemului nervos în reglarea — geneza HTA sînt aduse de cercetările făcute la hiperreactori, în special tineri, deseori descendenți din părinți hipertensivi, prin testul presor la rece

Scanned with OKEN Scanner

la substanțe vasopresoare sau încărcare nervoasă, la care reacția vasomotorie simplă indică în multe cazuri viitorii hipertensivi. În același sens pledează și rezultatele bune ale terapiei cu substanțe care scad excitabilitatea sistemului nervos (bromuri, barbiturice, sedative, tranchilizante) sau cu substanțe simpaticolitice (28).

Sistemul simpato-adrenergic stimulat prin stări emoționale sau stări de încordare nervoasă, acționează pe calea hipotalamusului, a formației reticulate, a centrilor presori medulari și apoi pe calea fibrelor simpatice și/sau a descărcării de catecolamine (dopamină, noradrenalină și adrenalină) în circulație, cu efecte:

— asupra cordului — creșterea debitului cardiac prin amplificarea frecvenței, a contracțiilor cardiace și prin creșterea întoarcerii venoase;

— asupra medulosuprarenalei — eliminarea sporită de catecolamine în circulație;

— asupra arterelor și arteriolelor intra- și extrarenale, a căror vasoconstricție determină eliberarea crescută de renină de către celulele aparatului juxtaglomerular;

— asupra arterelor și arteriolelor viscerale și periferice, a căror tonus muscular face să crească rezistența periferică.

Sistemul renină-angiotensină-aldosteron în reglarea T.A.

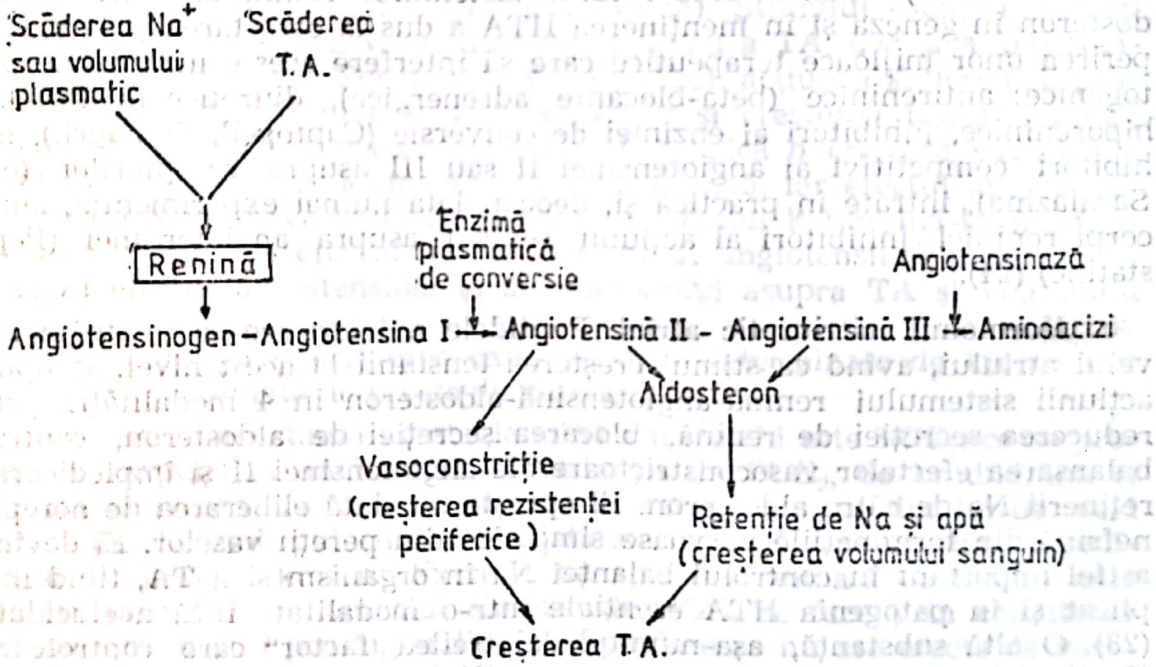


Fig. 1 — Rolul sistemului renină-angiotensină-aldosteron în reglarea tensiunii arteriale.

Sistemul renină-angiotensină-aldosteron. Renina, o enzimă proteolitică secretată de către celulele aparatului juxtaglomerular — ori de cîte ori se produce o „malperfuzie renală", o constricție fiziologică sau patologică pe sistemul arterial-arteriolar extra- sau intrarenal, — acționează asupra angiotensinogenului (alfa-2-globulină) sintetizat de către ficat și-l transformă în angiostenină I (formă inactivă) (fig. 1).

O enzimă de conversie a angiotensinei transformă angiotensina I (decapeptid) în angiotensină II (octopeptid) care este foarte activă și determină stimularea corticalei suprarenale pentru secreție de aldosteron (cu rol în resorbția tubulară de sodiu și de apă), vasoconstricție arteriolară (de 10 ori mai puternică decît noradrenalina), atît directă, cît și prin creșterea reactivității vasculare la stimulii nervoși sau catecolaminici. Enzima de conversie a angiotensinei numită și kininază inactivează și bradikinina care este un antagonist al angiotensinei II și un puternic vasodilatator. Sistemul renină-angiotensină-aldosteron intervine ca un regulator al rezistenței periferice (prin angiotensină) și a debitului cardiac (prin aldosteron) (31). Bine conturat în unele forme de hipertensiune arterială secundară, rolul său în patogenia HTA esențiale, deși admis, este încă insuficient stabilit. În funcție de nivelul reninei plasmatice s-au descris hipertensiuni arteriale cu valori crescute (25% din cazuri), cu valori scăzute (23%) și cu valori normale (52%) și s-a conturat o anumită strategie terapeutică: antireninice (beta-blocante adrenergice) în formele cu hiperreninism și diuretice în formele cu hiporeninism. Deși rolul sistemului renină-angiotensină-aldosteron în patologia HTA esențiale nu a fost încă precizat, intervenția lui este prezentă în formele cronice ale HTA și posibilă în determinarea evoluției (pronosticului); el face parte din mecanismele care contracarează efectele tratamentului antihipertensiv (diureticele determină creșterea reninei plasmatice, la fel și tratamentul cu vasodilatatoare). Cunoașterea rolului sistemului renină-angiotensină-aldosteron în geneza și în menținerea HTA a dus la cercetarea și la descoperirea unor mijloace terapeutice care să interfere aceste mecanisme patogenice: antireninice (beta-blocante adrenergice), diuretice în formele hiporeninice, inhibitori ai enzimei de conversie (Captopril, Enalapril), inhibitori competitivi ai angiotensinei II sau III asupra receptorilor (ex. Saralazina), intrate în practică și, deocamdată numai experimental, anticorpi reninici inhibitori ai acțiunii reninei asupra angiotensinei (Pepstatine) (24).

Hormonul natriuretic atrial. Peptidele natriuretice secretate la nivelul atriului, avînd ca stimul creșterea tensiunii la acest nivel, se opun acțiunii sistemului renină-angiotensină-aldosteron în 4 modalități: prin reducerea secreției de renină, blocarea secreției de aldosteron, contrabalansarea efectelor vasoconstrictoare ale angiotensinei II și împiedicarea reținerii Na de către aldosteron. El oprește totodată eliberarea de norepinefrină din terminațiile nervoase simpatice din pereții vaselor. El devine astfel important în controlul balanței Na în organism și a TA, fiind implicat și în patogenia HTA esențiale într-o modalitate încă neelucidată (23). O altă substanță, așa-numitul „al treilea factor" care controlează Na-K-ATPaza ce participă la mișcarea sodiului este și ea implicată la fel în patogenia HTA esențiale.

Serotonina posedă și ea proprietăți vasoactive ce se exercită prin intermediul unor receptori specifici de pe celulele endoteliale și miocitele peretelui vascular. Cînd serotonina se fixează pe receptorul S-1 de pe celula endotelială, aceasta produce o substanță încă neidentificată care duce la vasorelaxare și vasodilatație. Pe miocitele vasculare serotonina produce, prin intermediul receptorului S-2, o constricție a arterelor și ve-

Scanned with OKEN Scanner

nelor. Pentru precizarea vasoconstricției serotoninice la patogenia HTA pledează unele cercetări recente (1988) în care tratarea unor bolnavi cu un blocant selectiv al receptorului S-2 a dus la scăderea TA în aceeași măsură ca administrarea de propranolol.

Rinichiul intervine la realizarea HTA prin rolul său important în reglarea hidroelectrolitică (hormonul natriuretic) (retenția de apă și sare → hipervolemie → debit cardiac crescut → HTA) și a vasomotricității (renină-angiotensină — unele prostaglandine) (PGF_2-alfa, vasoconstrictoare și prostaglandina PGE_2 vasodilatatoare). În formele cronice de HTA, indiferent de etiologie, există întotdeauna o participare renală la întreținerea bolii.

Sistemul kalikreină-kinine-prostaglandine. În afară de capacitatea de-a crește TA prin eliberarea de renină de către rinichi, acesta își exercită efectul antihipertensiv prin sistemul kalikreină-kinine, care împreună cu prostaglandinele duce la vasodilatație intrarenală cu creșterea excreției de sodiu și apă. Unii pacienți cu HTA esențială excretă mai puțină kalikreină prin urină, sugerînd o reducere a secreției kalikreinei renale, care ar putea fi implicată în apariția HTA esențiale (31).

Kalikreina are rolul de-a transforma bradikininogenul în bradikinină, un mediator al inflamației ce duce la vasodilatație și creșterea permeabilității vasculare. La nivelul rinichiului se produce un decapeptid similar bradikininei, Kalidina (lisilbradikinina). Stimulul esențial pentru kalicreină este creșterea volumului sanguin sau a TA, dar și a angiotensinei și aldosteronului. Formarea de kinine, sub acțiunea kalicreinei, produce vasodilatație la nivelul vaselor renale și creșterea fluxului renal, ceea ce reduce eliberarea de renină și împiedică o creștere excesivă a TA. Kininele cresc, de asemenea, excreția de apă, iar efectul asupra eliminării de Na este variabil. În concluzie, sistemul kalikreină-kinine protejează rinichiul de efectul vasoconstrictor al angiotensinei și contrabalansează efectul angiotensinei și aldosteronului asupra TA și volumului sanguin.

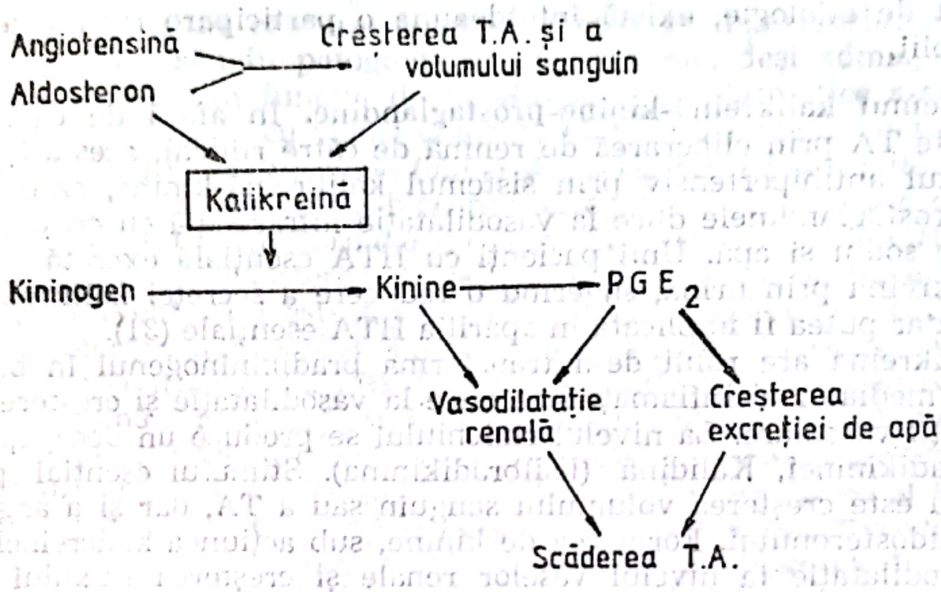
Vasodilatația și creșterea excreției apei determinate de kinine sînt amplificate și mediate de prostaglandine (fig. 2).

Cea mai importantă prostaglandină din rinichi este PGE_2, ce se produce ca răspuns la angiotensină. Producția de PGE_2, de bradikinină și kalidină activează fosfolipaza cu rol în catalizarea producției de acid arahidonic. Efectul puternic vasodilatator al PGE_2 accentuează vasodilatația produsă de kinine. Excreția de apă determinată de kinine este mediată prin PGE_2. Controlul sintezei de PGE_2 se face prin comutarea sintezei spre o altă prostaglandină PGE_2 alfa care nu are efecte de vasodilatație și eliminare de apă. PGE_2 poate fi produsă și de peretele arterial ca răspuns la angiotensină, noradrenalină, contrabalansînd efectele vasoactive ale acestora (18).

Alte prostaglandine cu rol în reglarea tonusului vascular sînt PGI_2 (prostaciclina) care relaxează peretele vascular și TxA_2, produs de trombocite, cu efect vasoconstrictor. Prostaciclina pare să aibă o importanță deosebită în reglarea TA, ea fiind una din cele mai potente vasodilatatoare din organism. Acțiunea prostaglandinelor asupra sistemului circulator se realizează prin reglarea tonusului musculaturii netede (31).

Scanned with OKEN Scanner

Sistemului kalikreină-kinine-prostaglandine fiind responsabil de efectul antihipertensiv al rinichiului, orice defect în acest mecanism, duce la hipertensiune. Nivelul kalikreinei urinare este scăzut cu 50% la pacienți cu HTA esențială față de control. De asemenea, inhibitorii sintezei de prostaglandine, duc la creșterea TA. În concluzie este posibil ca tulburări în sistemul kalikreină-kinine-prostaglandine să ducă la hipertensiune prin scăderea producției de prostaglandine, reducînd astfel efectul anthipertensiv al rinichiului.



Rolul sistemului Kalikreină-Kinine-prostoglandine în reglarea tensiunii arteriale

Fig. 2 — Rolul sistemului kalikreină-kinine-prostalglandină în reglarea tensiunii arteriale.

Transportul Na în HTA esențială. Studiile inițiale efectuate, în 1952, de Tobian și Binion au demonstrat prezența unei cantități crescute de Na în artera renală la hipertensivi comparativ cu normotensivi. Această constatare a generat o serie de studii care au încercat să demonstreze același fenomen la nivel celular. Celulele utilizate în studiu au fost eritrocitele și leucocitele, iar studiile efectuate au arătat prezența unui nivel crescut de Na intracelular, atît la nivelul leucocitelor cît și al eritrocitelor; la nivelul leucocitelor fenomenul responsabil de această creștere a Na intracelular este scăderea efluxului de Na realizat de pompa de Na. Se știe că influxul de Na se realizează prin canalele din membrană (3, 17).

Nivelul influxului se poate determina inhibînd pompa de Na cu ouabaină și observînd rata de creștere a Na intracelular. O metodă mai dificilă este determinarea intrării de Na în celulă prin utilizarea de Na radioactiv. Transportul Na în afara celulei se face prin intermediul pompei de Na, la o rată care este proporțională cu concentrația intracelulară. La nivelul eritrocitelor s-a demonstrat în unele studii existența unui flux

Scanned with OKEN Scanner

crescut, cu un contratransport Litiu-Na anormal și cu decelarea uneori a unui transport Na—K modificat (17).

În afară de transportul sodiului prin intermediul pompei de Na (sensibilă la ouabainä) s-a mai descris un sistem de transport concomitent al Na și K în interiorul sau în afara celulei, depinzînd de gradientele de concentrație. Acest fenomen este denumit „cotransportul Na/K" și poate fi inhibat de furosemid. Alt mecanism este reprezentat de schimbul de Litiu intracelular pentru Na extracelular. Acest sistem denumit „contratransport Na-Litiu" este inhibabil de floretină.

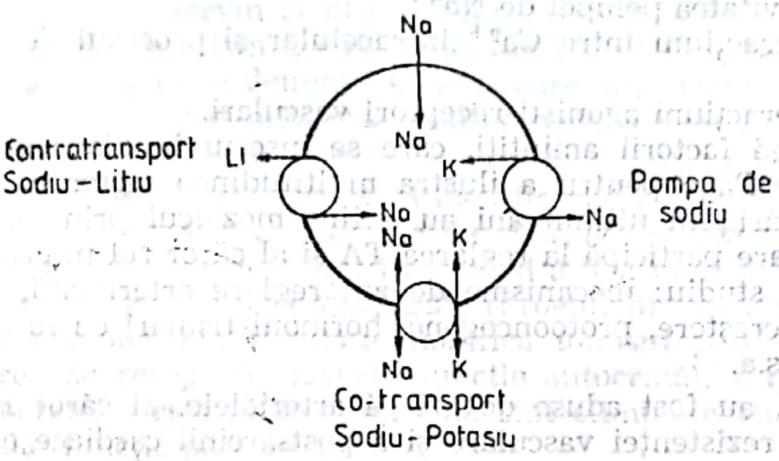


Fig. 3 — Schema mecanismelor de transport ale sodiului la nivel celular.

Aceste anomalii ale transportului de Na la nivelul leucocitelor nu sînt genetic determinate. În schimb, la nivelul eritrocitelor factorii genetici sînt importanți, dar nu sînt singurii, care determină cotransportul Na—K și contratransportul Na—Li (3).

Studiile efectuate pe o variantă de șobolani cu hipertensiune spontană, sau la cei la care s-a indus HTA prin clamparea arterei renale sau administrarea de deoxycorticosteron, au demonstrat anomalii ale pompei de Na și fluxului, rezistent la ouabainä și un efect inhibitor asupra pompei de Na generat de plasma șobolanilor cu hipertensiune și hipernatremie. Serul pacienților hipertensivi conține un factor cu rol în inhibarea pompei de sodiu. Toate aceste observații au fost încorporate într-o teorie patogenică care consideră tulburările transportului de Na la nivel celular ca avînd un rol central. Se consideră astfel că în condițiile unei diete bogate în sare, unele persoane (posibil prin mecanisme determinate genetic) au dificultăți în menținerea balanței de Na și aceasta se realizează doar prin intermediul hormonului natriuretic, care inhibă parțial pompa de Na, ducînd la creșterea rezistenței vasculare periferice.

Această ipoteză este încă insuficient argumentată, noi cercetări fiind necesare pentru elucidarea rolului transportului Na la nivelul celulei, în patogeneza hipertensiunii (17).

Reactivitatea vasculară în HTA esențială. Numeroase cercetări din ultimii ani acordă un rol de mecanism patogenic principal în HTA în general, creșterii rezistenței periferice, expresie a unei hiperreactivități

Scanned with OKEN Scanner

vasculare, a fibrei musculare netede a vaselor. Ea s-ar datora fie unui răspuns anormal vasoconstrictor la stimulii normali neurogeni, umorali sau miogeni, fie unui răspuns normal față de factori anormali din mediul ambiant.

Au fost evidențiate: — modificări funcționale vasculare — creșterea sensibilității vasculare la stimuli vasoactivi, noreprinefrină, epinefrină, angiotensină, vasopresină etc.;

— bazele celulare ale hiperreactivității vasculare — anomalii la nivelul membranelor celulare în transportul ionic, incapacitatea depozitării ionilor de Ca^{2+}, creșterea permeabilității pentru Na^+, pentru K^+, modificări în activitatea pompei de Na^+;

— interacțiuni între Ca^{2+} intracelular și procesul de contracție-relaxare;

— interacțiuni agoniști-receptori vasculari.

Pe lîngă factorii amintiți, care se înscriu în diagrama mozaicului, elaborată de Page pentru a ilustra multitudinea factorială a patogeniei HTA, cercetări din ultimii ani au extins mozaicul prin identificarea de noi factori care participă la reglarea TA și al căror rol în producerea HTA este încă în studiu: mecanisme de autoreglare arteriolară, factori endoteliali și de creștere, protooncogene, hormoni tisulari cu funcții autocrine și paracrine ș.a.

Recent, au fost aduse dovezi că arteriolele, al căror rol important în creșterea rezistenței vasculare și a postsarcinii cardiace este cunoscut, își pot autoregla contractilitatea prin producția sau eliberarea de *factori proprii endoteliali.* Unii din aceștia acționează prin vasodilatare: prostaciclina, adenozina și EDRF *(endothelium derived relaxing factor);* ultimul este un vasodilatator activ, care prin activarea guanilatciclazei din mușchiul neted arteriolar, duce la acumularea de GMP ciclic ce inhibă procesul contractil și induce relaxarea peretelui vascular. Această acțiune este similară cu cea a nitraților organici folosiți în terapia cardiovasculară și o serie de autori au identificat EDRF cu oxidul de azot care este mediatorul final al acțiunii nitraților organici. EDRF este antagonist al acțiunii vasoconstrictoare a serotoninei și participă totodată la activitățile anticoagulante ale endoteliului, împiedicînd acumularea, adezivitatea și agregarea trombocitelor și menținînd vasul deschis. Cînd sinteza sau eliberarea de EDRF este inhibată, arteriolele și arterele reacționează mai intens la substanțele vasopresoare circulante, putînd astfel contribui la geneza unei hipertensiuni.

Deși în multe situații relaxarea produsă de endoteliu poate fi explicată satisfăcător prin producerea de EDRF, celulele endoteliului mai produc o substanță dilatatoare care hiperpolarizează fibrele netede musculare din vase, identificată recent și denumită EDHF *(endothelium derived hyperpolarizant factor)* (Komory și colab., 1988).

Alți factori endoteliali produc vasoconstricție: angiotensina II, degradarea bradikininei (vasodilatatoare) în celulele endoteliale de către enzima de conversie, endotelina (peptid constituit din 21 aminoacizi recent identificat) și EDCF *(endothelium derived contracting factor).* Ultimul provoacă vasoconstricție în cazul unei lezări vasculare, dar poate produce și un vasospasm așa cum s-a dovedit în angina Prinzmetal sau în cursul unei arteriografii.

Scanned with OKEN Scanner

Contracția arteriolară produsă de EDCF poate să devină importantă în condiții acute (hipoxia acută) sau cronice (hipertensiune, vasospasm cerebral sau ateroscleroză).

Cînd TA începe să crească ea activează așa-numiții *factori de creștere* din miocitele arteriale și miocardice ce stimulează sinteza de proteine și sînt responsabili de procese hipertrofice și hiperplazice în peretele vascular și în miocard. Unii dintre acești factori de creștere au fost identificați: PDGF *(platelet derived growth factor)*, EGF *(epidermal growth factor)*; ILGF *(insulin-like growth factor)*, BTGF *(beta-transforming growth factor)*.

În același mod intervin și alți factori, așa-numitele *protooncogene* din miocite, activate de diverse substanțe vasoactive circulante. Astfel a fost izolat un protooncogen denumit C-myc, care sub stimularea noradrenalinică a alfa-receptorilor miocardici inițiază sinteza de proteine ce stă la baza hipertrofiei miocitelor.

S-a arătat de asemenea recent că modificările de tonus și contracție ale peretelui arteriolar sînt influențate de *sisteme hormonale vasoactive*, ce iau naștere în pereții arteriolari. De curînd a fost identificat un sistem renină-angiotensină local, „în miniatură", (Froehlich): secreția proprie a miocitelor de angiotensină II poate modifica tonusul peretelui vascular prin stimularea de receptori proprii (funcție autocrină), după cum contractilitatea peretelui este influențată cînd sînt stimulate alte miocite din media arterială (funcție paracrină).

Lista substanțelor umorale și celulare cu potențe vasoactive cu implicații posibile în patogenia HTA este departe de-a fi epuizată și mai cuprinde: leucotriene, enkefaline, endorfine, polipeptide intestinale, substanța P, neuropeptidul Y ș.a. Ea nu face decît să ilustreze complexitatea multifactorială și multiplele necunoscute ce subzistă încă în patogenia HTA.

De la teoria „mozaicului" al lui Page, multifactorială (genetic, mediu, anatomic, adaptativ, neurogen, endocrin, umoral și hemodinamic), la teoriile sintetice, unificatoare a lui Guyton (rolul sodiului în patogeneza HTA esențiale, incapacitatea rinichiului de a secreta Na^+) sau a lui Laragh („vasoconstricție-volum", acordînd rol sistemului renină-angiotensină-aldosteron) și altele, se ajunge la concluzia că HTA esențială are o mare heterogenitate patogenică și, implicit, morfologică, clinică, terapeutică, evolutivă și prognostică (14). Dacă această heterogenitate a HTA esențiale este expresia a însăși naturii bolii sau este consecința evoluției bolii în etape diferite, urmează să fie carificat. Dacă HTA esențială este o boală, un sindrom sau corespunde unui complex de entități, sînt întrebări ce își așteaptă încă răspunsul.

MORFOPATOLOGIE

Modificările induse de HTA pot fi funcționale sau morfologice. Modificările funcționale sînt reprezentate de zone de arterioconstricție alternînd cu zone de dilatație, evidențiabile mai ales la nivelul arteriolelor renale, retiniene, coronariene.

Scanned with OKEN Scanner

Modificările morfologice se pot clasifica în două categorii: *modificări degenerative* în artere și arteriole, incluzînd hialinizarea, ateroscleroza, necroza fibrinoidă, anevrismul; *modificări hipertrofice* ale arterelor și inimii.

Hipertrofia mediei arteriale este determinată de hipertrofia și hiperplazia celulelor musculare netede, ca răspuns la creșterea presiunii. Această hipertrofie duce la creșterea rezistenței periferice și la menținerea valorilor crescute ale TA în HTA (31).

Îngroșarea hialină este modificarea care se întîlnește frecvent în HTA, localizată în special la nivelul arterelor aferente ale glomerulului, și mai rar în splină, creier, retină. Termenul de hialin (sticlă) se folosește pentru a desemna prezența unui material amorf la nivelul arteriolelor. Compoziția chimică a hialinului este puțin cunoscută, ca de altfel și patogenia hialinozei arteriolare. Datorită faptului că este intens PAS pozitiv, s-a considerat că acest material este format din glicoproteine, fibrină, colagen, lipide. Studii recente au demonstrat că fragmentul C_{3b1} de clivare a componentei C_3 a sistemului complement, legat de acidul hialuronic este un component major al hialinului (10). Consecința acumulării hialinului este îngustarea marcată a lumenului, creșterea rigidității peretelui arteriolar, scăderea fluxului sanguin, în special renal, cu atrofia organului. Ca răspuns la această îngustare a lumenului la nivelul rinichiului, se eliberează renina, cu formare de angiotensină și creșterea TA.

Modificările ce apar în arterele mari și mijlocii — de capacitanță — au fost studiate pe diverse modele animale. Ele constau în sinteza crescută de către miocite, în media arterială, de elastină și colagen care contribuie la îngroșarea peretelui, în modificări ale miocitelor (hipertrofie, hiperplazie, hiperploidie) și în îngroșarea intimei cu alterări de formă și funcție a celulelor endoteliale care cresc permeabilitatea peretelui vascular. Apar, de asemenea, și modificări aterosclerotice.

În arterele mici și arteriole, ce reprezintă vasele de rezistență, apar de asemenea modificări structurale ce depind în parte de rapiditatea și gradul creșterii TA. Inițial apar depozite de hialin în medie și intimă, urmate ulterior și pe măsura creșterii TA de așa-numita arteriolosclerozăhiperplastică, caracterizată prin îngroșarea intimei și apariția în spațiul subendotelial de celule fusiforme (posibil miocite migrate din medie). În total, arterele mici se îngroașă și ele prin hiperplazie și hipertrofie. Modificările structurale și funcționale (creșterea sensibilității și reactivității la agenți vasoconstrictori) ale arterelor mici, de rezistență, se află la baza creșterii RTP din HTA esențială.

Ateroscleroza apare precoce și evoluează mai rapid la bolnavii hipertensivi. Mecanismul prin care HTA duce la apariția aterosclerozei, constă în acțiunea mecanică directă a coloanei de sînge ce exercită forțe de forfecare asupra peretelui arterial, în special asupra endoteliului: „stressul de dragare" (vezi cap. „Ateroscleroză").

Acest stress mecanic determină apariția de leziuni endoteliale care se manifestă prin tulburarea permeabilității, cu creșterea cantității de lipoproteine transportate prin perete, sau/și prin denudare endotelială și adeziunea trombocitelor cu eliberarea de factori mitogeni și proliferarea celulelor musculare netede (vezi cap. „Ateroscleroza").

Scanned with OKEN Scanner

Leziunile care se instalează sînt reprezentate de plăci fibroase şi ateroscleroase complicate.

Necroza fibrinoidă a arterelor mici şi arteriolelor este leziunea caracteristică în hipertensiunea malignă. Ea constă într-o intensă exsudare a proteinelor plasmatice în peretele arterial, determinată de fragmentarea fibrelor musculare. Se asociază modificări inflamatorii în perete, cu prezenţa de neutrofile, hematii şi depunerea de fibrină. Se pot produce astfel hemoragii sau trombozarea vasului. Vindecarea leziunii arteriale duce la o îngroşare fibroasă externă a vasului. Necroza fibrinoidă poate determina ischemia şi distrugerea rinichiului, cu insuficienţă renală cronică, modificări ischemice retiniene sau hemoragie cerebrală.

Anevrismele constituie o altă consecinţă a HTA severe. Microanevrismele apar la nivelul arterelor mici cerebrale, iar ruptura lor duce la hemoragie cerebrală.

Efectele asupra inimii sînt reprezentate prin hipertrofia ventriculară stîngă, la început concentrică, apoi asociată cu dilataţia. Grosimea peretelui ventricular hipertrofiat depăşeşte 1,5 cm, iar greutatea cordului 400 g. Modificările care depăşesc limitele funcţionale ale adaptării se însoţesc cu insuficienţă ventriculară stîngă.

Aspecte topografice ale leziunilor vasculare. Modificările morfologice în HTA esenţială sînt difuze. Ele se găsesc în variate grade în întreg sistemul arterial. Cu precădere însă, modificările apar şi leziunile progresează la nivelul „organelor ţintă" ale HTA: creier, rinichi şi inimă, organe cu hemodinamică bogate şi cu nevoi crescute în O_2.

— Leziunile vasculare renale la nivelul arterelor aferente, juxtaglomerulare, interlobulare, arcuate sînt de tip nefroangioscleroză benignă, cu hialinizarea şi fibrozarea secundară a glomerulilor şi tubilor; ele pot fi de tip nefroangioscleroză malignă cu arteriolonecroză în HTA zisă malignă.

— Leziunile vasculare cerebrale sînt în principal de tipul arteriopatiei hipertensive, cu predominanţă la nivelul poligonului Willis şi al arterelor cerebrale principale. Sînt descrise şi forme particulare de leziuni vasculare: anevrisme Charcot-Bouchard (anevrisme mici saculare, la nivelul arterelor cerebrale perforante); anevrisme miliare prin lipohialinoză arterială la nivelul arterelor cerebrale; anevrisme mari la nivelul poligonului Willis;

— Leziunile vasculare retiniene sînt complexe şi sînt detectabile prin examenul fundului de ochi. Evoluţia e codificată în patru stadii (34):

— stadiul I (angiospasm) — arteriole contractate, cu reflex mai accentuat;

— stadiul II — artere îngustate cu reflex accentuat cu semne de încrucişare cu venele;

— stadiul III — modificărilor din stadiul III se adaugă edem, exsudat şi hemoragii retiniene (semnul Gunn-Salus), retinopatie hipertensivă;

— stadiul IV — la cele de mai sus se adaugă edemul difuz al papilei;

Arterele mari, mai ales artera aortă, coronare, ale membrelor, ale gîtului şi capului, suferă modificări la nivelul intimei şi mediei favorizînd apariţia aterosclerozei.

Scanned with OKEN Scanner

TABLOU CLINIC

HTA esențială are o evoluție clinică îndelungată, de ani și zeci de ani de zile. De la început pînă la sfîrșit, creșterea TA reprezintă elementul cel mai caracteristic al bolii. La început, boala are un caracter pur funcțional: există o hipertonie arteriolară, cu creștere a T'A fără nici o modificare morfologică organică, nici la nivelul vaselor și nici la nivelul organelor „țintă". Cu timpul, modificările organice determină apariția unor manifestări clinice care întregesc și individualizează tabloul clinic în funcție de nivelul și durata valorilor tensiunii arteriale, de repercusiunile acesteia asupra vaselor și organelor țintă, de complicațiile apărute și de asociațiile morbide prezente.

Primele tulburări pentru care se prezintă bolnavul la medic nu coincid totdeauna cu debutul real al bolii. De multe ori, HTA este descoperită întîmplător, la persoane fără nici un simptom. Uneori, simptomele apar numai după ce bolnavul află că are valori tensionale crescute. Alteori simptomatologia clinică debutează odată cu apariția unor complicații ale bolii sau datorită asocierii HTA cu o altă boală (ateroscleroză, diabet zaharat etc.) (11).

Simptomele de debut ale bolii nu sînt caracteristice creșterii valorilor tensiunii arteriale. Ele exprimă, mai degrabă, starea de hiperexcitabilitate a bolnavului și sînt, de regulă, simptome nespecifice sau manifestări vegetative: cefalee (cu diverse localizări, mai frecvent occipitală, mai ales dimineața, la trezire), oboseală fizică și astenie, insomnie, mai rar ameteli, asociate cu palpitații, înțepături precardiace (mai ales la emoții, enervări). În afara valorilor tensiunii arteriale periodic crescute — cu oscilații în funcție de factorii de ordin psihic — examenul obiectiv al bolnavului nu decelează nimic patologic (26).

Cînd tensiunea arterială se menține mai mult timp la valori ridicate apare tabloul clinic propriu-zis al bolii. Acesta cuprinde, în variate grade și combinații, manifestări din partea sistemului nervos și a organelor de simț, din partea cordului, a rinichilor.

Manifestări din partea sistemului nervos central și a organelor de simț se traduc prin simptome ale vasculopatiei hipertensive (creșterea tensiunii, îngustarea lumenului, anevrisme, rupturi, trombozări) și ale encefalopatiei hipertensive (creșterea presiunii, vasculopatie, dar mai ales edem cerebral).

Tabloul clinic al cerebrovasculopatiei hipertensive cuprinde simptomele descrise la debutul bolii, mai accentuate, mai constante și mai trenante. Deseori apare ameteala, vertijul — uneori sistematizat — cu grețuri și vărsături, cu pierdere de scurtă durată a cunoștinței. Apar de asemenea, tulburări ale organelor de simț: tulburări de vedere (vederea ca prin ceață, scotoame), vîjîituri în urechi (uneori obsedante pentru bolnav). La nivelul extremităților apar amorțeli, furnicături, senzație de deget mort, uneori crampe în mușchii gambelor etc. Tot expresie a neurovasculopatiei hipertensive sînt și accidentele vasculare cerebrale. Ele apar datorită spasmelor, trombozelor și hemoragiilor provocate de HTA. Sînt favorizate de prezența concomitentă a aterosclerozei vaselor cerebrale, prezență determinată de însăși existența, persistența și evoluția HTA.

Scanned with OKEN Scanner

Tabloul clinic îmbracă forma atacului ischemic tranzitor, a accidentelor vasculare cerebrale majore, a insuficienței circulatorii cerebrale cronice sau a encefalopatiei hipertensive.

Ischemia acută tranzitorie se manifestă cu tulburări scurte de memorie, de vorbire, de vedere, de auz, parestezii—pareze. Se datorește spasmului cerebral, microemboliilor (din plăci aterosclerotice), creșterilor bruște ale presiunii arteriale, tulburărilor de irigație (survenite prin tulburări rapide de ritm, hemoragii interne sau externe, prin hipotensiune ortostatică), postmedicamentoasă, hipoxemiei (intoxicații, anemii acute etc.).

Accidentele vasculare cerebrale majore se traduc prin tulburări motorii, senzoriale și afective persistente: cefalee intensă, obnubilare, comă, uneori convulsii tonicocleonice, mono-sau hemiplegii, afazie etc. Ele sînt expresia complicațiilor aterotrombotice ale bolii (tromboze pe plăcile aterosclerotice ale vaselor cerebrale, embolii ateromatoase) sau a hemoragiilor cerebrale.

Insuficiența circulatorie cerebrală cronică se manifestă prin excitabilitate și emotivitate crescută, scăderea capacității de muncă intelectuală, astenie fizică, slăbirea memoriei, amețeli, vîjîituri în urechi, tulburări de vedere și auz, tulburări de echilibru, tulburări ale somnului, ale senzațiilor de foame și saţietate, mers cu pașii mici, modificări ale personalității (schimbări ale tonusului afectiv, ale dispoziției psihice, accentuarea unor manifestări pînă atunci refulate sau controlate, tulburări ale caracterului etc). Sînt expresia atero- și arteriosclerozei vaselor cerebrale, a ischemiei cronice, a microemboliilor, microhemoragiilor și microramolismentelor cerebrale, mai mult sau mai puțin extinse, pe anumite zone cerebrale. O formă clinică aparte este reprezentată de arterioscleroza rapid progresivă ce evoluează spre și cu demență (pre și senilă): sindromul Alzheimer.

Termenul de *encefalopatie hipertensivă* este în mod diferit utilizat în literatura de specialitate. Unii înțeleg prin encefalopatie hipertensivă toate manifestările clinico-morfologice, de la nivelul creierului care se datoresc hipertensiunii arteriale de la spasmul vascular la accidentul vascular major și edemul cerebral. Alții restrîng termenul la insuficiența de autoreglare vasculară cerebrală care duce la tulburări de permeabilitate (deseori microrupturi, microhemoragii) arteriolară și edem cerebral difuz întîlnite în HTA severe. Tulburarea de autoreglare constă în apariția unei vasodilatații — în loc de menținere a vasoconstricției ca reacție la creșterea presiunii arteriale — cu transsudare interstițială, edem cerebral și, în final, o reducere a fluxului cerebral. Encefalopatia hipertensivă se manifestă prin cefalee de intensitate foarte mare, însoțită de tulburări de vedere (diplopie), vărsături (uneori și grețuri), stări de neliniște, de apatie sau torpoare. Dacă tabloul clinic continuă, pot apărea: pierderea temporară a vederii, a cunoștinței, convulsii tonico-clonice. Presiunea arterială este de regulă mult crescută, cu diastolica peste 130 mmHg. Frecvent, în encefalopatia hipertensivă, sînt prezente și tulburări neurologice (unii autori le consideră ca obligatorii pentru diagnostic), ceea ce impune diagnosticul diferențial cu accidentul cerebro-vascular (hemoragie intracerebrală, infarct cerebral masiv, mai rar embolie cerebrală), cu tumori cerebrale, cu alte condiții de tulburare a autoreglării circulației cerebrale,

Scanned with OKEN Scanner

ca de exemplu edemul cerebral de mare altitudine, intoxicația cu CO_2 etc.

Examenul fizic în cerebrovasculopatia hipertensivă evidențiază semne de mono- sau hemipareză, paralizii, spasm, tulburări de sensibilitate (nervi periferici, nervi cranieni).

De mare importanță pentru diagnosticul cerebrovasculopatiei hipertensive este examenul fundului de ochi, la care se constată modificări de stadiul III și uneori IV.

Modificări din partea aparatului cardiovascular sînt unele expresii ale cardiopatiei hipertensive și altele ale vasculopatiei hipertensive. Tabloul clinic este determinat, nu atît de însăși hipertensiunea arterială, cît de ateroscleroza asociată a aortei și a arterelor coronariene.

Primele simptome, legate de creșterea valorilor presiunii arteriale, sînt palpitații sau senzații greu definibile în regiunea precardiacă, uneori înțepături declanșate de emoții, efort fizic sau încordări psihice. Ele sînt expresia modificărilor de tip simpato-adrenergic, cu tulburări de excitabilitate și creșterea presiunii arteriale. Frecvente la debutul bolii, ele se mențin pe parcursul evoluției — se accentuează în condiții deosebite psihoemoționale — și se asociază cu simptome ale cardiopatiei hipertensive.

Cardiopatia hipertensivă. Cordul este, ca și sistemul nervos central și rinichiul, unul din organele țintă ale hipertensiunii arteriale. Cordul poate fi cauză a HTA — prin realizarea unui debit crescut (hipervolemie) și prin răspuns vasoconstrictor al arteriolelor periferice (teoria autoreglării) — dar mai ales este victimă a HTA de durată. Acest aspect, al efectelor HTA asupra cordului poartă mai frecvent, în literatură, numele de cardiopatie hipertensivă.

În răspunsul inimii la creșterea presională se distinge o primă etapă — a răspunsului adaptativ al cordului la HTA — manifestată prin hipertrofia concentrică a ventriculului stîng (HVS) și creșterea masei acestuia (25). Deși, în general, există un paralelism între creșterea valorilor presiunii arteriale și cea a masei ventriculare (hipertrofiei) s-a observat că masa ventriculară crește odată cu vîrsta — indiferent de valorile presiunii arteriale, deși sînt semnalate și situații în care HVS a apărut înainte de creșterea valorilor presiunii arteriale (4, 6). Aceste constatări au ridicat probleme asupra patogenezei și interpretării HVS din HTA. Observațiile clinice de durată au demonstrat că, uneori, hipertrofia apare drept consecință a supraîncărcării de presiune, alteori ar putea fi consecința acțiunii hipersimpaticotonice a catecolaminelor, a acțiunii lor directe asupra miocardului sau a acțiunii sistemului renină-angiotensină. Argumentele aduse pînă în prezent în sprijinul ipotezei unei HVS prin catecolamine sau sistemul renină-angiotensină, nu sînt convingătoare.

Cercetări experimentale și clinice au arătat că severitatea HVS este paralelă cu cea a RTP și au demonstrat existența unei corelații pozitive între RTP și grosimea relativă telediastolică a peretelui VS, precum și a unei relații inverse între indexul cardiac și grosimea relativă a peretelui. Aceste observații sugerează că hipertrofia concentrică a VS și profilul hemodinamic al RTP cu debit cardiac scăzut sînt corelate fiziopatologic.

Scanned with OKEN Scanner

Măsurarea postsarcinii miocardice la hipertensivi a permis să se distingă două grupe de bolnavi: cu performanță normală sau crescută a VS. Spre deosebire de primii, hipertensivii cu performanță crescută au debitul cardiac crescut, RTP mai scăzută și absența HVS.

În HTA ușoară, la majoritatea bolnavilor inima joacă un rol mai secundar, prezentînd o hipertrofie adaptivă a VS proporțională cu creșterea TA și numai la o minoritate contractilitatea crescută a miocardului poate avea o implicare patogenică, permițînd inimii să trimită în circulație un volum mai mare de sînge, fără să fie necesară o hipertrofie a VS. În formele moderat severe de HTA însă, performanța crescută a inimii este corelată cu o importantă HVS concentrică compensatoare (7 a).

În a doua etapă, HVS devine adevărata cardiopatie hipertensivă care evoluează spre complicații, printre care, insuficiența cardiacă stîngă și insuficiența coronariană (funcțională și aterosclerotică) sînt principalele manifestări.

Se pare deci că există o creștere adaptativă a masei VS — hipertrofie fiziologică — și o creștere în exces a masei VS sau hipertrofie patologică. Masa critică sau nivelul critic după Linzbach (citat după 25) este 300 g; sub 300 g hipertrofia este adaptativă, iar peste 300 g hipertrofia este patologică.

La acest criteriu „anatomic", este necesară adăugarea criteriului funcțional: în hipertrofia adaptativă, funcția ventriculului stîng, în repaus și la efort, este normală, chiar supranormală. În hipertrofia patologică, funcția ventriculului stîng poate fi normală în repaus — dar este patologică la efort.

Simptomatologia clinică este absentă în HVS fiziologică. Simptome ca palpitații, înțepături precardiace, sau alte manifestări funcționale cardiace sînt corelate cu starea de psihoexcitabilitate și de valori crescute ale TA.

Trecerea HVS din fiziologică în HVS patologică este marcată de apariția tabloului clinic al insuficienței inimii stîngi progresive.

Alteori, de la început sau pe parcurs, apare o insuficiență ventriculară stîngă acută sau acutizată, manifestată prin dispnee paroxistică noscturnă (astm cardiac) sau edem pulmonar hemodinamic (vezi cap. „Insuficiența cardiacă"). HTA persistentă la valori mari și puseele hipertensive repetate sînt, de regulă, la originea acestui tablou clinic. În evoluție pot apărea și alte complicații în care HTA este factorul cauzal sau contribuitor: infarct miocardic, tulburări paroxistice de ritm, insuficiență cardiacă congestivă.

O altă manifestare clinică a cardiopatiei hipertensive este cea determinată de insuficiența coronariană. Aceasta se realizează prin mai multe mecanisme: creșterea patului coronarian nu se face paralel cu creșterea masei miocardului, ceea ce duce la scăderea densității capilarelor, scăderea rezervei coronariene, anomalii în microcirculația coronariană; miocardul hipertrofiat, cu complianță ventriculară scăzută și supusă presiunii intravasculare excesive („wall stress"), împiedică circulația coronariană; ateroscleroza coronariană care se dezvoltă precoce și evoluează rapid (4).

Tabloul clinic al cardiopatiei ischemice hipertensive se poate manifesta ca angină pectorală (*de novo*, stabilă, agravată, instabilă etc.), in-

Scanned with OKEN Scanner

farct miocardic, tulburări de ritm, insuficiență cardiacă sau moarte subită (vezi capitolul „Cardiopatia ischemică"). Unele particularități ale tabloului clinic sînt dependente de nivelul valorilor HTA și de existența concomitentă a altor afectări viscerale hipertensive (cerebrale, renale etc.) și/sau de asocierea altor boli (diabet zaharat, hiperuricemie etc.); toate acestea au implicații terapeutice bine stabilite.

Din cele analizate rezultă ca deosebit de importantă pentru diagnosticul și prognosticul cardiopatiei hipertensive, precizarea hipertrofiei ventriculului stîng, precum și a absenței sau a prezenței ischemiei miocardice.

Examenul obiectiv aduce, în acest sens, puține informații care dacă sînt prezente indică, de regulă, o etapă evolutivă, destul de înaintată a bolii.

Prezența zgomotului IV la ausculația cordului precede cu mult timp mărirea ariei matității precardiace. Cînd aceasta apare, șocul apexian, bine bătut, este deplasat în jos, spre spațiul VI intercostal stîng și aria cordului se mărește longitudinal. Accentuarea zgomotului II aortic este determinată de HTA și nu de HVS. Constatarea, la examenul obiectiv, a ortopneei, a ralurilor de stază, eventual a cianozei extremităților, hepatomegaliei, edemelor, a tulburărilor de ritm cardiace etc. atestă instalarea complicațiilor cardiopatiei hipertensive.

EXPLORĂRI PARACLINICE

Examenele paraclinice, în special examenul radiologic, electrocardiografic, ecocardiografic, dau informații utile pentru precizarea HVS.

Primele semne ale HVS se manifestă prin hipertrofia atriului stîng (HAS), apărută ca urmare a scăderii complianței ventriculare.

Examenul radiologic cardiotoracic poate aduce informații numai asupra HVS și asupra dilatației cordului. Un indice cardiotoracic $\geqslant 55\%$ denotă o dilatare a cordului. O relativă alungire și creștere a convexității arcului stîng inferior în poziția posteroanterioară, precum și atingerea coloanei vertebrale sau suprapunerea pe coloană a ventriculului în poziția oblică anterioară stîngă sînt elemente radiologice de diagnostic ale HVS.

Examenul radiologic aduce și informații privind prezența aterosclerozei (aortă dilatată, derulată, opacă), a insuficienței cardiace (stază pulmonară) etc.

Electrocardiograma — este în măsură să evidențieze HAS, primul semn al HVS. Se consideră că diagnosticul HVS se poate face dacă sînt prezente două din următoarele modificări (24):

— forțele tensionale ale undei T (în V_1) $\leqslant 0{,}04$ mm/sec;
— raportul durata unei P/durata P—R (în D_2) $\geqslant 1{,}6$;
— unda P (D_{II}) $\geqslant 0{,}3$ mV;
— unda P (D_{III}) $\geqslant 0{,}12$ sec.

Criteriile electrocardiografice ale HVS sînt mult mai complexe (vezi capitolul „Elemente de electrocardiografie").

Comitetul de experți OMS recomandă criteriul „voltaj crescut" Sokolov — Lyon: R din V_5 sau V_6 + S din $V_1 \geqslant 35$ mm — sau cel mai înalt

Scanned with OKEN Scanner

R din precordiale + cel mai negativ S din precordiale $\geqslant$ 4,5 mV. La acestea mai pot fi adăugate: axa QRS în plan frontal $\leqslant -30°$ și axa T $\geqslant$ 180° față de axa QRS; deflexiunea intrinsecoidă la nivelul lui V_5 sau V_6 — mai largă decît 0,06 s. și subdenivelarea segmentului ST cu peste 0,5 mm. Apariția undei U negative a fost întîlnită în HTA severă. Există observații după care indicii obținuți prin electrocardiografia ortogonală ar reflecta mai fidel HVS comparativ cu parametrii electrocardiografiei clasice (29).

Observațiile clinice, radiologice și electrocardiografice de lungă durată, privind evoluția HTA au relevat valoarea electrocardiogramei în aprecierea riscului și prognosticului HTA (20). Astfel:

— aspectul radiologic de mărire a ventriculului stîng este de două ori mai frecvent decît aspectul ECG de HVS;

— HTA în care presiunea sistolică depășește 180 mmHg se asociază, în 50% din cazuri, cu modificări ECG de HVS (relația nu este mai strînsă cu creșterea presiunii diastolice);

— HTA însoțită de semne ECG de HVS este un marker al riscului de complicații: mortalitatea prin boli cardiovasculare crește de 6 ori față de HTA neînsoțită de ECG de tip HVS; dacă modificările ECG de HVS se asociază cu tulburări de repolarizare, riscul se dublează; crește astfel riscul accidentelor vasculare cerebrale, al insuficienței cardiace și al oricăror manifestări de afectare a circulației coronariene;

— numai în 35—50% din cazurile de HTA există concomitent, o creștere a VS la examenul radiologic și modificări ECG de HVS. Cazurile de HVS + tulburări de repolarizare au și cele mai importante modificări radiologice ale cordului.

Rezultă astfel că apariția modificărilor ECG de HVS marchează, pe de o parte, începutul cardiopatiei hipertensive manifeste și al riscului complicațiilor, iar pe de altă parte, indică accelerarea procesului de aterogeneză pe vasele cerebrale, coronare, renale și periferice — mărind de 3—8 ori riscul evenimentelor cardiovasculare.

Diferențierea între HVS adaptativă și HVS patologică se face în context clinic și prin probe de efort. Dacă la efort apar modificări în hemodinamica VS și ale fazei terminale pe electrocardiogramă, HVS este în domeniul patologicului, tulburările menționate avînd semnificația unei modificări ECG de HVS + tulburări de repolarizare în repaus.

Ecocardiografia, în modul M sau biplan, oferă posibilitatea de a evidenția, atît HVS, cît și parametrii funcționali ai VS: funcția de pompă (modificările diametrului VS, fracția de ejecție, media și vîrful vitezei scurtării fibrelor circumferențiale; cuantificarea sarcinii: stressul tele-sistolic, evidențierea stării contractile independentă de sarcină, relația stress tele-sistolic-diametru) și cuantificarea hipertrofiei prin încărcarea de presiune (masa VS și îngroșarea relativă a pereților). (Pentru mai multe informații vezi și capitolul „Ecocardiografia").

Ecocardiografia se dovedește a fi în prezent metoda cea mai eficace atît pentru depistarea precoce a HVS, a HAS, cît și pentru aprecierea masei ventriculare și, prin aceasta, diferențierea HVS adaptative de cea patologică (tabelul I) (27).

Identificarea prin ecocardiografie, în special la bărbații hipertensivi a unei HVS implică pentru aceștia un factor de risc important pentru

Scanned with OKEN Scanner

eventualele complicații, independent de vîrstă, TA sau de performanța în repaus al VS și întărește totodată semnificația pronostică a HVS hipertensive.

Din datele ecocardiografice existente, pentru evidențierea HVS, mai utilizate în prezent sînt cele furnizate de modul M de explorare:

— Criterii anatomice: dilatarea atriului stîng $\geqslant$4,0 cm sau $\geqslant$2,0cm/m^2; grosimea peretelui posterior și/sau hipertrofia septului interventricular $\geqslant$1,1 cm; masa VS $\geqslant$140 g/m^2.

— Criterii funcționale: fracția de ejecție $\geqslant$55%; scurtarea fracționată a axei minore $\geqslant$30%; velocitatea scurtării fibrelor $\geqslant$0,9.

Tabelul I

Diagnosticul ecografic al hipertrofiei ventriculare stingi

A. *Distribuția*
1. Hipertrofie septală asimetrică
2. Hipertrofie globală

B. *Tipul*
1. Hipertrofie concentrică
2. Hipertrofie excentrică

C. *Funcția*
1. Compensatorie (stress VS normal)
2. Neadecvată (stress VS crescut)
3. Necorespunzătoare (îngroșarea marcată a ventriculului stîng, stress VS scăzut)

Alte explorări — mai ales mecanofonocardiogramele — se utilizează pentru depistarea zgomotului IV sau pentru studiul performanței ventriculare prin indici de timpi sistolici.

Problemele de diagnostic diferențial și de tratament ale cardiopatiei hipertensive vor fi analizate în subcapitolele respective. O mențiune aparte trebuie făcută pentru diagnosticul diferențial ecocardiografic dintre cardiopatia hipertensivă și cardiomiopatia hipertrofică.

Manifestările clinice ale HTA la nivelul arterelor sînt favorizate și determinate de apariția aterosclerozei și realizează, după localizare, sindroame de arteriopatie obliterantă, anevrisme, rupturi, disecția peretelui arterial etc.

Modificări din partea rinichiului. Manifestările clinice renale în HTA se datoresc în prima etapă, tulburărilor de hemodinamică intrarenală, în mare măsură reversibile, iar în etapele următoare nefroangiosclerozei și diverselor grade de insuficiență renală.

În faza inițială a HTA, nu se constată tulburări funcționale renale și nu există nici simptome clinice. Cu timpul, datorită accelerării procesului de aterogeneză la nivelul arterelor renale, pe de o parte, și arteriopatiei hipertensive, pe de altă parte, se instalează nefropatia hipertensivă. Ea se constituie consecutiv modificărilor în circulația intrarenală care duc la reducerea fluxului renal, scăderea capacității maxime secretorii a tubilor și scăderea filtratului glomerular, modificări în mare măsură reversibile. Poate apărea o proteinurie redusă, sub 1 g/zi, microhematurie, nicturie. Pe măsura dezvoltării angiosclerozii renale, un nu-

Scanned with OKEN Scanner

măr tot mai mare de nefroni sînt scoşi din funcţie şi posibilităţile de adaptare ale rinichiului scad. Pe măsura scăderii irigaţiei renale, apar tulburări ale funcţiei tubulare: densitatea urinii scade (hipostenurie), capacitatea de diluţie scade treptat ajungîndu-se pînă la o densitatea urinară fixată între 1 010 şi 1 011 (izostenurie), cu apariţia compensatorie a poliuriei. Insuficienţa renală, în stadiul decompensat, este rareori întîlnită în HTA esenţială (7%); este frecventă în forma accelerată şi malignă a bolii.

Explorări biologice. De regulă se efectuează examenele de laborator ce urmăresc, pe de o parte, să deceleze interesarea diverselor aparate „ţintă" şi, pe de altă parte, depistarea cazurilor posibile de HTA secundare — sau a diverşilor factori de risc pentru HTA sau boli asociate ei (6, 29).

Investigaţiile obişnuite, de apreciere a răsunetului visceral şi de depistare a unei etiologii a HTA constau în:

— *examenul de rutină al urinii:* proteinurie, mică sub 1 g/zi şi/sau hematurie mică, microscopică, intermitentă (modificările posibile în HTA esenţială, necomplicată); scăderea densităţii urinare (caracterizează stadiile avansate de evoluţie ale bolii);

— *modificări urinare indicatoare de etiologie,* formă şi fază clinică a HTA: proteinurie semnificativă, hematurie microscopică (de obicei în HTA accelerată, malignă); proteinurie, hematurie, cilindrurie (în glomerulonefrite); piurie, leucociturie, bacteriurie semnificativă (în pielonefrite); modificări ale densităţii urinii: hipostenurie (1 014—1 018) (în stadiul II al HTA, debut al nefroangiosclerozei); izostenurie (1 010—1 011) (în nefroangioscleroză, glomeruloscleroză); subizostenurie (1 005—1 007) (în pielonefrita cronică).

— *Investigaţii urinare speciale* pentru determinarea etiologiei (vezi capitolul „Hipertensiunea arterială secundară"): excreţia pe 24 ore a catecolaminelor sau a produşilor de metabolism (acid vanilmandelic, metanefrină, normetanefrină) crescută în feocromocitom; ionograma urinară pentru depistarea pierderilor de K (în hiperaldosteronismul primar); excreţia de 17-hidroxicorticosteroizi (în boala Cushing); excreţia crescută de adosteron (hiperaldosteronism).

Examinări sanguine: — creatinina (expresie fidelă a funcţiei renale) ureea, acidul uric; ionograma din ser şi uneori din hematii; valorile serice ale Na, K, Mg, Ca, dau indicaţii privind forma clinică sau etiologică a HTA, efectele secundare ale tratamentului diuretic etc. Astfel, hiperkaliemia + hiponatriemia se întîlneşte în hiperaldosteronism primar; hipokaliemia + hiponatremia poate semnifica efect secundar după administrarea de diuretice, hiperaldosteronism secundar sau HTA cu evoluţie accelerată.

Hipomagneziemia caracterizează faze evolutive mai avansate ale HTA; dozarea calciului a fosforului este citată în forme endocrine de HTA;

— dozarea colesterolului din sînge, a trigliceridelor, a acidului uric şi a glucozei furnizează informaţii cu privire la existenţa unor factori de risc sau boli asociate HTA (ateroscleroză, diateză urică, diabet zaharat);

Scanned with OKEN Scanner

— dozarea activității reninei plasmatice, evidențiază forme de HTA cu hiperreninism (renovasculare, unele HTA esențiale) care răspund bine la tratamentul cu beta-blocante și forme cu hiporeninism ce reacționează mai bine la diuretice;

— dozarea aldosteronului este necesară pentru confirmarea hiperaldosteronismului;

— dozarea prostaglandinelor, a prostaciclinei, a bradikininei (utilizată, în prezent, mai mult în cercetări experimentale);

Electrocardiografia, ecocardiografia, examenul radiologic cardiotoracic, examenul fundului de ochi sînt explorări indispensabile în evaluarea bolnavului hipertensiv.

Pentru depistarea unor HTA secundare se recurge și la alte examinări de laborator: arteriografie renală, urografie, nefrogramă izotopică, dozarea reninei în venele renale, a aldosteronului în venele suprarenale, ecografie suprarenală, tomodensitometria axială computerizată, dozări de hormoni (hipofizari, tiroidieni, steroizi, h. natriuretic etc.), testul la saralazină etc.

FORME CLINICE

În funcție de tabloul clinic, de evoluția și nivelul valorilor presiunii arteriale, de gradul de dezvoltare a bolii și de timpul în care se realizează variatele complicații ale bolii, de manifestările clinice dominante, de complicațiile ivite, de felul în care boala răspunde la tratament etc. — se descriu mai multe forme clinice ale HTA esențiale.

Forma comună cea mai frecventă (peste 70% din cazuri), este cunoscută sub numele de hipertensiune arterială benignă. Are o evoluție care se întinde pe o perioadă îndelungată (de la 10 la 30 ani), cu tablou clinic moderat în manifestări, cu răspuns relativ bun la măsurile terapeutice, cu perioade de stagnare și chiar remisiuni în evoluție, cu apariția relativ tardivă a complicațiilor. Substratul anatomic al acestei forme clinice este arterioscleroza.

HTA cu evoluție accelerată. În contrast cu HTA, cu evoluția benignă, se înscrie forma clinică cu evoluție rapidă, progresivă, spre complicații ale bolii. Ea se manifestă ca un sindrom clinic asociind o presiune arterială diastolică foarte mare (⩾130 mmHg), retinopatie hipertensivă severă (exsudate, hemoragii, edem retinian, edem papilar), manifestări de encefalopatie hipertensivă sau chiar de encefalopatie pseudotumorală, uneori semne de insuficiență cardiacă acută și/sau deteriorare rapidă a funcției renale.

Criteriile după care se recunoaște această formă de evoluție a HTA sînt:

— creșteri mari, susținute, ale valorilor tensionale, cu TA diastolică de minimum 130 mmHg, cu relativă rezistență la terapia convențională;

— retinopatie hipertensivă cel puțin de gradul III sau IV;

— alterare funcțională renală, relativ rapidă;

— manifestări variabile din partea celorlalte „organe țintă".

Scanned with OKEN Scanner

Există discuții cu privire la denumirea acestei forme de evoluție a bolii. Înainte cu 5—10 ani, se întrebuința, în mod curent, denumirea de HTA malignă deoarece din lipsa unei terapii eficiente, prognosticul, în majoritatea cazurilor era nefavorabil, evoluția spre deces desfășurîndu-se în maximum doi ani, prin complicații ca insuficiența renală, encefalopatia hipertensivă, cu sau fără hemoragii vasculare cerebrale și/sau insuficiența cardiacă.

Apariția, în ultimii 5—10 ani, a unei medicații antihipertensive eficiente a făcut ca rezistența la tratament să fie extrem de rară, astfel încît în prezent, majoritatea autorilor folosesc denumirea de HTA cu evoluția accelerată.

Tabloul clinic poate apărea și ca o consecință a arteriolonefrosclerozei necrotizante, glomerulonefritei acute sau stenozei de arteră renală bilaterală, fără ca să fie prezent și sindromul circulator al HTA accelerate (valori mari, cu diastolica peste 130 mmHg).

Modificări precum arteriolonecroza la nivelul rinichilor, secreția crescută de renină și hiperaldosteronismul secundar, se întîlnesc și fără prezența HTA severe. Astfel de aspecte se pot întîlni și în prezența valorilor moderat crescute ale TA, dacă bolnavul este cu hiposodemie, hipoalbuminemie sau are insuficiență miocardică, cum ar fi situația postinfarct miocardic.

Patogeneza HTA accelerate sau maligne nu este încă clarificată. Leziunea vasculară caracteristică bolii este necroza fibrinoidă a pereților arterelor mici și a arteriolelor, cu endarterită fibroblastică obliterantă. Manifestările clinice ale encefalopatiei hipertensive au fost atribuite spasmului vascular cerebral, edemului cerebral și posibilelor microtromboze din vasele cerebrale. În unele cazuri, ca expresie a leziunilor microcirculației, se evidențiază anemie hemolitică angiopatică, a cărei prezență contribuie la deteriorarea funcției renale. Creșterea nivelului reninei plasmatice, ca și prezența hiperaldosteronismului, pot fi de asemenea implicate în alterarea severă a pereților arterelor mici (angeită necrozantă).

În aproximativ 10% din cazuri, orice formă de HTA susținută, esențială sau secundară, poate deveni în mod brusc accelerată, cu presiunea diastolică depășind 130 mmHg și leziuni arteriolare diseminate, arteriolonecroza și hiperplazia arterelor renale interlobulare producînd, la rîndul lor, atrofia nefronilor.

Se consideră că schimbarea evoluției HTA din benignă în accelerată s-ar datora unor afecțiuni renale concomitente (rolul pielonefritei cronice a fost, mai ales, accentuat) sau aceasta este consecința hiperreninismului și/sau hiperaldosteronismului secundar.

Vîrsta medie la care apare forma accelerată a bolii este de 40 de ani, bărbații fiind mult mai frecvent afectați decît femeile.

Fără tratament boala evoluează rapid spre insuficiență renală progresivă, insuficiență ventriculară stîngă și accidente vasculare cerebrale. Se notează că modificările de la nivelul fundului de ochi (exsudatele, hemoragiile retiniene) pot precede modificările funcției renale, constituind un principal criteriu de diagnostic al bolii.

Scanned with OKEN Scanner

Înainte de posibilitatea unei terapii eficiente, supraviețuirea era de sub 2 ani, cu o mortalitate de aproximativ 80% în primul an. În prezent, prin recunoașterea precoce a fazei accelerate a HTA și tratamentul precoce instituit cu mijloace eficiente, prognosticul bolii este mult îmbunătățit, reușindu-se „controlul presiunii arteriale" și revenirea bolii la forma de evoluție benignă.

Forme clinice în funcție de valorile presiunii arteriale și a evoluției:

Hipertensiunea arterială de graniță sau limită deseori, hipertensiunea arterială de debut, are valori între 141—159/91—94 mmHg. Se întîlnește la aproximativ 10% din adulți și la 20% din aceștia evoluează spre o hipertensiune stabilă. Studiile pe termen lung au arătat, la acești pacienți, un grad sporit de risc la complicații cardiovasculare și o scurtare a duratei de viață (42). Astfel subiecții între 40 și 60 ani, cu hipertensiune de graniță au un risc de deces dublu față de normotensivii de aceeași vîrstă, precum și o frecvență dublă de afectări coronariene.

Hipertensiunea arterială ușoară cuprinde persoanele cu valori ale presiunii diastolice între 90 și 104 mmHg. Această formă, care include și hipertensiunea de graniță, de debut, este cea mai frecventă formă de HTA, reprezintă 70—80% din totalul hipertensiunilor și are o frecvență de aproximativ 10—15% din populația adultă.

Hipertensiunea arterială moderată are valori ale presiunii diastolice între 105 și 114 mmHg. Necesită controale repetate, frecvente, pentru evaluare și tratament.

Hipertensiunea arterială severă, cu valori ale presiunii diastolice persistente peste 115 mmHg, este forma care impune tratament antihipertensiv relativ urgent.

Hipertensiunea arterială malignă (sau cu evoluție accelerată, agravată, agresivă) are presiuni diastolice ce depășesc 130 mmHg, în mod constant însoțită de modificări specifice la nivelul organelor țintă.

Alte forme clinice de hipertensiune arterială au fost descrise la tineri, la vîrstnici, la gravide, cu asociații patologice (diabet zaharat, obezitate, ateroscleroză), cu manifestări cardiace, cerebrale, renale, hipertensiuni cu evoluție în crize hipertensive, hipertensiune arterială cu tulburări electrolitice (hipokalemie, hipomagneziemie etc), hipertensiuni arteriale refractare (rezistente) la tratament etc.

Relații ale HTA cu alte boli. Datorită evoluției îndelungate, uneori cu perioade de zeci de ani, HTA se asociază deseori cu alte boli, care-i complică sau completează tabloul clinic și evoluția.

Mai frecvent, HTA esențială se asociază cu ateroscleroza datorită, pe de o parte, unor factori comuni de risc și unor mecanisme patogenice asemănătoare (tulburări în dinamica funcțională a centrilor nervoși de reglare a vasomotricității, metabolismului și a sistemului endocrin), iar pe de altă parte, datorită factorului mecanic exercitat de presiunea crescută asupra peretelui arterial (cu impact asupra permeabilității și lezării endoteliale, activității plăcuțelor sanguine, celulelor musculare netede,

Scanned with OKEN Scanner

penetrării și depozitării colesterolului etc.). Se apreciază că HTA esențială se asociază cu ateroscleroză morfologică în peste 90% din cazuri, iar cu ateroscleroză clinic manifestă în 40—60% din cazuri (26).

Din studiile făcute pe modele animale, cît și din cercetări populaționale, rezultă că o creștere a TA nu este singură suficientă pentru a produce o ateroscleroză, fiind necesară pentru aceasta și o concentrație crescută de lipoproteine circulante. HTA acționează deci ca un stimul pentru apariția și dezvoltarea aterosclerozei la subiecții cu niveeuri plasmatice crescute de lipoproteine.

HTA esențială se asociază în 20—40% din cazuri cu *supraponderea* și *obezitate*. Studii populaționale au arătat că HTA esențială este dublă la subiecții supraponderali în vîrstă de 20—39 ani, față de normoponderali. Obezitatea, în special forma abdominală și supraponderea la tineri constituie un factor evident de risc pentru apariția unui HTA. Pe de altă parte, HTA și obezitatea reprezintă fiecare în parte, un factor major de risc pentru aparatul cardiovascular. Prima crește postsarcina ventriculului stîng, iar obezitatea crește debitul cardiac și volumul de sînge circulant datorită cerințelor metabolice tisulare, ambele acționînd deci sinergic asupra inimii. Creșterea debitului cardiac în obezitate are însă ca efect — în caz că TA se menține la aceleași valori — o scădere a RTP. În consecință, în HTA asociată cu obezitate RTP este mai scăzută, ceea ce reprezintă un risc mai redus de complicații vasculare sistemice (nefroangioscleroză, boală coronariană). În schimb, hipertensivul obez are un risc crescut de insuficiență cardiacă congestivă și de moarte subită, ceea ce impune prevenirea și tratarea susținută a celor două afecțiuni. De multe ori TA arterială scade pînă la normalizare, odată cu reducerea greutății corporale.

O asociere frecventă a HTA esențiale (în 15—30% din cazuri) este aceea cu *diabetul zaharat*.

La diabetici de tip I, TA tinde să crească odată cu dezvoltarea nefropatiei diabetice, pe cînd la diabeticii de tip II se poate dezvolta o HTA mai înainte de apariția diabetului sau a nefropatiei. În ambele tipuri, HTA accentuează nefropatia diabetică. Se constată de asemenea în ambele tipuri, deseori de timpuriu, o retenție de sodiu și o hiperreactivitate a vaselor la noradrenalină și posibil și la angiotensină. Asociația diabetului cu HTA crește evident riscul de complicații cardiovasculare și renale, ceea ce impune tratarea corectă a ambelor afecțiuni.

HTA favorizează apariția precoce și cu o rată crescută de dezvoltare a macroangiopatiei diabetice (ateroscleroza), iar prin inițierea și progresarea leziunilor de microangiopatie diabetică, contribuie la apariția nefropatiei, retinopatiei și neuropatiei diabetice. La rîndul lui, diabetul zaharat impune o anumită strategie terapeutică a hipertensiunii arteriale.

Într-un procent mai redus (5—10%) HTA se asociază cu diateza urică.

Pentru unii autori — printre care și cei din școala medicală clujeană — HTA esențială, ateroscleroza, diabetul zaharat, obezitatea și diateza urică, reprezintă „boli de reglare" („tulburări ale centrilor superiori de reglare vasomotorie, metabolică, neuroendocrină"), boli înrudite

patogenic (prin factori de risc și mecanisme patogenice comune). Ori de cîte ori, la un pacient, se descoperă una din aceste boli, este necesar să se cerceteze și posibilitatea existenței și a celorlalte boli înrudite, care pot fi astfel descoperite de timpuriu (26).

EVOLUȚIE

HTA esențială are, de regulă, o evoluție îndelungată. Istoria naturală a bolii parcurge o serie de etape evolutive de la stadiul de debut cu valori oscilante ale presiunii arteriale, pînă la stadiul complicațiilor, al valorilor constant crescute ale presiunii arteriale. Evoluția bolii poate fi influențată de tratamentul aplicat.

Pentru evoluția bolii sînt importante valorile presiunii arteriale, pe de o parte, și repercursiunile lor asupra organelor țintă, pe de altă parte.

În baza observațiilor clinice de durată și în baza experienței a numeroase colective de cercetare, Comitetul de Experți ai OMS recomandă o clasificare a evoluției bolii în trei stadii:

— stadiul I: stadiul de hipertensiune izolată, pură, fără modificări organice;

— stadiul II: stadiul de hipertrofie cardiovasculară, în care există cel puțin unul din următoarele semne: la examenul fundului de ochi, îngustarea generalizată sau focală a arterelor retiniene; hipertrofie ventriculară stîngă evidențiată clinic, radiologic, electrocardiografic, ecocardiografic etc.; proteinurie și/sau creșterea moderată a creatininei plasmatice;

— stadiul III: stadiu de hipertensiune complicată, în care, în diferite organe, apar simptome și semne ca urmare a leziunilor provocate de hipertensiune: hemoragie cerebrală, a cerebelului sau a trunchiului cerebral; encefalopatie hipertensivă; la examenul fundului de ochi: hemoragii și exsudate cu sau fără edem papilar; insuficiență VS; alte manifestări, mai mult sau mai puțin, consecințe directe ale hipertensiunii: tromboză intracraniană, angină pectorală, infarct miocardic, anevrisme vasculare disecante, arteriopatie ocluzivă, insuficiență renală.

După cum s-a arătat la formele clinice ale bolii, există așa-numita hipertensiune de graniță, cu valori cuprinse între limitele considerate normale și cele considerate patologice, respectiv între 140—159/90—94 mmHg. Acest stadiu al HTA esențiale, este considerat un stadiu prehipertensiv, subiecții fiind hiperreactori, cu risc de a deveni, după o perioadă de timp, adevărați hipertensivi. Acestui stadiu A. Moga și colab., i-au acordat o mare atenție pentru depistarea factorilor de risc și a măsurilor de profilaxie primară (26).

Evoluția hipertensiunii arteriale esențiale mai poate fi împărțită într-o primă etapă — numită boala hipertensivă vasculară — etapă în care, toate simptomele și semnele sînt datorate exclusiv creșterii valorilor tensiunii arteriale, fără simptome și/sau semne de leziune ale organelor

Scanned with OKEN Scanner

țintă și, o a doua etapă, numită „boala hipertensivă cardiovasculară", în care sînt prezente visceropatiile hipertensive, complicații ale bolii (4).

Unele hipertensiuni benigne au o evoluție îndelungată, uneori ondulantă, după cum altele au o evoluție severă, precipitată, malignă.

COMPLICAȚII

Hipertensiunea arterială reprezintă un factor de risc major de îmbolnăvire pentru vase și organele țintă. Riscul este prezent chiar și în hipertensiuni arteriale ușoare și medii dar este, în mare măsură, dependent de nivelul valorilor presiunii arteriale și de durata expunerii la astfel de valori mari. La riscul produs de acești factori, mai trebuie adăugați: vîrsta, sexul, bolile asociate, condițiile de viață și muncă, prezența altor factori de risc cardiovasculari, momentul instituirii și eficacitatea tratamentului, complianța bolnavului etc. Există numeroase studii de durată care demonstrează necesitatea aplicării tratamentului antihipertensiv, practicat în toate cazurile depistate, chiar hipertensivii asimptomatici, cu valori hipertensive moderate continue sau numai periodice sînt amenințați de complicații. Astfel, după o perioadă de 7—10 ani de observație, s-au înregistrat în 53% din cazuri complicații hipertensive (hipertrofie ventriculară stîngă, insuficiență cardiacă, retinopatie, accident vascular cerebral hemoragic, insuficiență renală), în 29% complicații aterosclerotice, mai ales, coronariene și 1% decese (2). Dacă se analizează cazurile de deces la hipertensivii netratați, aproape jumătate mor prin cardiopatie, un sfert prin accidente vasculare cerebrale și 10—15% prin insuficiență renală (2). Avînd în vedere că hipertensiunea arterială esențială își are, deseori, originea în terenul genetic și condițiile de viață și că tabloul clinic se dezvoltă în trepte, în evoluția bolii se pot descrie mai multe perioade: între 0 și 30 ani, „prehipertensiune", între 30 și 40 ani „hipertensiune arterială precoce", între 30 și 50 ani, „hipertensiune stabilă" și între 40 și 60 ani „hipertensiune complicată" (29). În acest sens, se cuvine ca, în fiecare caz, în parte, să fie precizați, atît factorii de risc posibili, cît și criteriile de evaluare precoce a modificărilor în sistemul arterial și organele țintă (prin examen clinic, ECG, radiologic, al fundului de ochi, al funcției renale etc.). Nu toate cazurile însă se pot încadra în aceste perioade ale HTA esențiale. Unele complicații se datoresc valorilor crescute ale tensiunii arteriale, cu repercusiuni asupra hemodinamicii (complicații zise hipertensive) — și o evoluție ce poate fi influențată de scăderea valorilor presiunii arteriale prin tratament corespunzător — și altele sînt datorate sclerozei vasculare — a cărei evoluție este favorizată și agravată de prezența hipertensiunii arteriale — dar puțin influențată de corectarea valorilor presiunii arteriale.

În apariția aterosclerozei și a complicațiilor aterosclerotice din hipertensiunea arterială intervin și alți factori, printre care factorii tromboembolici au o deosebită importanță. Deseori, în astfel de situații, este greu de diferențiat ce aparține hipertensiunii arteriale și ce aparține aterosclerozei. Deși dezvoltarea mai rapidă a aterosclerozei la hipertensivi poate fi corelată cu evoluția, durata și nivelul valorilor presiunii ar-

Scanned with OKEN Scanner

teriale — complicaţiile aterosclerotice la hipertensivi nu sînt strict dependente de aceşti factori.

În funcţie de organul ţintă asupra căruia se repercută hipertensiunea arterială — inclusiv ateroscleroza asociată — se pot distinge următoarele complicaţii:

— *la nivelul cordului:* cardiopatia hipertensivă şi cardiopatia ischemică manifestate prin: insuficienţă cardiacă stîngă; insuficienţă cardiacă cronică congestivă; angină pectorală cu variatele ei forme; infarct miocardic; tulburări de ritm şi conducere; moarte subită;

— *la nivelul creierului:* encefalopatia hipertensivă; accidente vasculare cerebrale; hemoragii intracerebrale, în ventriculi sau subarahnoidiene; tromboza cerebrală, datorită, mai ales, aterosclerozei; atacuri ischemice tranzitorii;

— *la nivelul rinichiului:* nefroangioscleroză, cu reducerea progresivă a capacităţii funcţionale renale; agravarea evoluţiei unei hipertensiuni arteriale esenţiale benigne prin dezvoltarea unei hipertensiuni renovasculare datorită aterosclerozei ce poate obstrua arterele renale;

— *la nivelul arterelor:* se pot distinge două feluri de complicaţii: unele reprezentînd un efect patogenic direct al HTA asupra peretelui arterial: hemoragii hipertensive intracraniene, infarctizarea lacunară cerebrală, disecţia aortei; altele rezultînd din favorizarea apariţiei şi dezvoltării aterosclerozei: tromboza cerebrală, cardiopatia coronariană, boala vasculară periferică ischemică.

DIAGNOSTIC

Aprecierea valorilor presiunii arteriale se face cu ajutorul manometrelor cu mercur, aneroide sau electronice, ataşate la o manşetă în care se insuflă aer pentru producerea compresiunii arterei de la nivelul aşezării manşetei. Tehnica de măsurare este simplă: se înconjoară braţul cu ajutorul manşetei, se insuflă aer în aceasta pînă la valori care depăşesc presiunea arterială normală (palpatoric, pînă la dispariţia pulsului radialei) apoi, se decomprimă lent şi, cu ajutorul stetoscopului (sau electronic), se înregistrează tensiunea sistolică — la apariţia primului zgomot arterial (faza I Korotkoff) — şi tensiunea diastolică la dispariţia zgomotelor (faza a V-a Korotkoff); pentru a preveni eventualele erori în măsurarea presiunii arteriale se recomandă ca:

— lăţimea manşetei să fie în concordanţă cu circumferinţa braţului: la adult 12,5 cm, la obezi 14—18 cm, la copii: între 1 şi 4 ani — 5—6 cm; între 4 şi 8 ani — 8—9 cm; între 9 şi 12 ani — 10—12 cm;

— comprimarea să se facă rapid iar decomprimarea mai lent, cu 2—3 mmHg/sec;

— determinarea se va face, de regulă, în poziţia şezîndă, aplicînd manşeta la nivelul braţului şi cu manometrul aşezat pe masă sau pe manşetă. În spital determinarea se va face în poziţie de decubit. În ortostatism se poate evidenţia hipotensiunea ortostatică (eventual posterapeutică);

Scanned with OKEN Scanner

— la primul examen al bolnavului, se va determina presiunea arterială atît la membrele superioare, cît și la cele inferioare, de asemenea, în clino- și ortostatism — după 10 minute de repaus în clinostatism — și apoi în poziție șezîndă. Se fac, cel puțin, trei determinări în poziție șezîndă la interval de 1—3 minute și se va înregistra cea mai mică valoare obținută (ultima cetire).

La controalele ulterioare, determinarea se va face în poziție șezîndă, (sau clinostatism) cu trei citiri la interval de 1—3 minute. La persoane obeze sau la vîrstnici, presiunea sistolică înregistrată cu aparatele standard este cu 10—20 mmHg mai mare decît presiunea măsurată pe cale sîngerîndă din cauza masei musculare adipoase sau a rigidității arterei, structuri care trebuie comprimate.

Pe lîngă înregistrarea unor valori anormale ale presiunii arteriale — diagnosticul hipertensiunii arteriale ca boală necesită unele precizări. Astfel, trebuie stabilit: tipul sfigmomanometric al hipertensiunii (sistolică, diastolică, sistolică și diastolică); tipul clinicoevolutiv: dacă este permanentă sau oscilantă, ocazională, de hiperreacție, paroxistică, malignă. Pentru aceasta este nevoie ca, la prima descoperire a valorilor crescute, să se facă determinări repetate, cel puțin de trei ori, într-o perioadă de 2—4 săptămîni.

Este, de asemenea, necesară precizarea diagnosticului etiopatogenic al HTA, al stadiului de evoluție, al formei clinice, al complicațiilor.

În acest scop se apelează la anamneză, examen fizic și examinări complementare. Anamneza furnizează date cu privire la posibila intervenție a unor factori de risc precum: ereditatea (hipertensiune, accident vascular, diabet, boli renale, diateză urică, boli endocrine), alimentația, profesiunea, condițiile de viață și muncă, comportamentul. Istoricul bolii, condițiile de apariție, modul de evoluție și complicațiile ivite, tratamentul aplicat (anamneza medicamentoasă) și rezultatele obținute, asocierea cu alte boli oferă, de asemenea date importante în diagnosticul individualizat al bolii.

Examenul clinic consemnează date de examen general și mai ales, consecințele hipertensiunii arteriale asupra organelor țintă (inimă, creier, rinichi, vase) (vezi „Tabloul clinic"). El poate preciza de asemenea existența unor complicații (insuficiență cardiacă, accident vascular cerebral, insuficiența renală avansată), poate sugera, alături de istoricul bolii, evoluția agravată (malignă) a bolii sau caracterul secundar al HTA (renovasculară, prin auscultarea suflului sistolic deasupra arieii arterei renale, boală Cushing, sindrom Conn, hipertiroidism etc.).

Examenele paraclinice: radiologic toracic, electrocardiografic, examenul urinei, examenul fundului de ochi, completează elementele necesare precizării stadiului de evoluție al bolii. De mare importanță sînt examenele paraclinice în stabilirea diagnosticului hipertensiunilor arteriale secundare. În hipertensiunea arterială esențială, practicianul se poate limita la examenele enunțate, la care se pot adăuga: determinarea nivelului seric al glucozei, colesterolului, ureei, creatininei și potasiului, pe de o parte, și al proteinuriei, hematuriei, pe de altă parte. Aceste determinări alcătuiesc așa-zisul „program minim de laborator" — de regulă suficient în explorarea hipertensiunii arteriale esențiale.

Scanned with OKEN Scanner

Ori de cîte ori HTA prezintă unele „particularități" ale tabloului clinic sau ale evoluției sale trebuie suspectată existența unei hipertensiuni arteriale secundare. În această situație, pentru precizarea cauzei bolii, sînt necesare pe lîngă explorările „standard" enunțate și examene mai deosebite, unele specifice și, nu rareori, de mare tehnicitate (dozări hormonale, enzimatice, radioizotopice, ecotomografice etc.) (vezi „Hipertensiunile arteriale secundare").

Coroborînd toate datele furnizate de istoricul bolii (familial și al bolnavului), cu examenul clinic și cu examenele paraclinice, se poate formula diagnosticul pozitiv al hipertensiunii arteriale esențiale — care trebuie să cuprindă: tipul bolii, forma clinică, și stadiul ei de evoluție, prezența complicațiilor, precum și alte componente legate de vîrstă (la tineri, la vîrstnici), de tratament și eficiența lui (fără tratament, rezistență la tratament, cu manifestări adverse), de asociere cu alte boli (ateroscleroză, diabet zaharat, supragreutate, gută) etc.

DIAGNOSTIC DIFERENȚIAL

Practic, în hipertensiunea arterială nu există problema diagnosticului diferențial. El poate fi pus în discuție doar în cazurile de valori tensionale crescute ocazional (exemplu: după consum excesiv de cafea, țigări, stări de încordare nervoasă, ingestie de lichide, tratament cu corticoizi, simpaticomimetice etc.). Diagnosticul în aceste cazuri este ușor, valorile crescute ale TA normalizîndu-se odată cu îndepărtarea condițiilor declanșatoare. Problema diagnosticului diferențial se pune și în cazul hipertensiunilor descoperite la un prim examen medical și care nu se mai înregistrează la examinările ulterioare. În rest, diagnosticul diferențial în hipertensiunea arterială se concentrează pe diferențierea hipertensiunii esențiale de hipertensiunile secundare și precizarea, în cazul acestora, a tipului etiopatogenetic.

PROGNOSTIC

În general, hipertensiunea arterială esențială are o evoluție lungă cu repercusiuni lent progresive asupra sistemului cardiovascular, astfel încît complicațiile bolii, apar după 10—20 sau chiar mai mulți ani.

Istoria naturală a bolii și evoluției ei fără tratament sau sub tratament arată că prognosticul bolii are un caracter variabil și este în funcție de tipul de personalitate a bolnavului, de antecedentele sale cardiovasculare, de consumul de sare și de numărul țigărilor fumate, de forma clinică și de gradul (severitatea) hipertensiunii arteriale, de natura și severitatea complicațiilor, de asocierea cu alte boli, de răspunsul la tratament, complianța bolnavului etc.

Evaluarea prognostică a fiecărui caz de hipertensiune arterială esențială se face în urma examenului clinic și a explorărilor complementare corespunzătoare, efectuate în dinamica procesului de evoluție. Surprinderea, sub controlul repetat, a unor valori tensionale mari, a unei hi-

Scanned with OKEN Scanner

pertensiuni refractare la tratament, a evoluției precipitate, agravate, a complicațiilor bolii, oferă criterii importante în stabilirea unui prognostic mai rezervat, în cazul dat. Dispariția simptomelor clinice, însoțită de scăderea valorilor mari ale presiunii arteriale, lipsa manifestărilor la nivelul organelor țintă, a complicațiilor și a altor boli asociate, reprezintă criterii de prognostic relativ bun.

Tabelul II

Factori care indică un prognostic nefavorabil în HTA esențială

1. Rasa neagră
2. Tînăr
3. Bărbat
4. Presiunea diastolică persistentă ⩾115 mmHg
5. Fumatul
6. Diabetul zaharat
7. Hipercolesterolemia
8. Obezitatea
9. Evidențe ale leziunilor de organ:
   a) Cardiace
      — cardiomegalie
      — ECG: ischemie, HVS
      — infarct miocardic
      — insuficiență cardiacă congestivă
   b) Cerebrale
      — ischemie cerebrală tranzitorie
      — accident vascular cerebral
   c) Renale
      — afectarea funcției renale
   d) Oculare
      — exsudat retinian
      — hemoragii retiniene
      — edem papilar

În majoritatea cazurilor, evoluția și prognosticul bolii depind de precocitatea, calitatea, durata tratamentului aplicat și complianța bolnavului. Cu cît boala este mai devreme tratată — în stadiile ei de debut — și cu cît aderența bolnavului la tratament este mai bună, cu atît crește șansa de-a stăpîni boala, de a-i îmbunătăți prognosticul. De asemenea, trebuie să se ia măsurile terapeutice cuvenite pentru bolile cu care hipertensiunea arterială se asociază și îi agravează prognosticul: ateroscleroza, diabetul zaharat, supragreutatea și diateza urică.

Prognosticul poate fi influențat și prin măsuri de profilaxie secundară (a complicațiilor bolii, al evoluției agravate), precum și prin programe de reabilitare și recuperare corespunzătoare.

În general, HTA esențială de debut, ușoară și medie poate fi controlată. În urma măsurilor terapeutice aplicate în mod corespunzător cazului dat și continuate timp îndelungat, se obține normalizarea valorilor TA. Dacă după 5 ani de valori constant normale, nu se evidențiază nici o consecință hemodinamică și morfologică la nivelul aparatului cardiovascular și al organelor țintă, se apreciază că boala hipertensivă s-a vindecat.

Scanned with OKEN Scanner

Sub influența tratamentului actual al HTA esențiale corect îndrumat, efectuat și susținut, se observă, în numeroase cazuri de HTA severe, o scădere a valorilor TA, o regresie a simptomelor și semnelor de boală, o reducere netă a evoluției bolii spre stadii mai avansate sau complicații.

O eficacitate doesebită are tratamentul antihipertensiv, în formele de HTA accelerată, malignă, a cărui prognostic s-a schimbat radical, boala reușind să fie controlată la nivel presional, iar leziunile viscerale să regreseze apreciabil.

Regresiuni ale valorilor TA sînt observate în urma unor complicații ale bolii, de exemplu după accidente vasculare cerebrale majore, infarcte miocardice mari sau repetitive sau odată cu avansarea în vîrstă a bolnavului. Aceste scăderi ale TA sînt expresia modificării unor parametri prohipertensivi — insuficient cunoscuți — scăderii funcției de pompă a inimii etc. În aceste cazuri este vorba numai de o „pseudonormalizare" a valorilor TA, boala evoluînd prin consecințele avute asupra sistemului cardiovascular, în special al aterosclerozei asociate.

TRATAMENT

HTA esențială evoluează cu complicații severe și cu consecințe serioase asupra capacității funcționale a organismului, asupra calității și duratei vieții, în majoritatea cazurilor dacă nu este tratată.

În general însă, evoluția și severitatea bolii sînt în relație cu durata în timp a bolii, cu nivelul de creștere a valorilor presiunii arteriale, cu prezența factorilor de risc pentru bolile cardiovasculare, și nu în ultimul rînd cu tratamentul corect aplicat. În prezent există posibilități reale de tratament care realizează scăderea nivelului presiunii arteriale, reducerea (uneori, chiar oprirea) ratei de dezvoltare a bolii, prevenirea (întîrzierea) apariției complicațiilor, ameliorarea calității vieții și prelungirea duratei de viață a hipertensivilor. Aceste modificări favorabile au devenit evidente mai ales în ultimii ani, cînd arsenalul terapeutic al HTA s-a îmbogățit și s-a diversificat mult.

În ultimii ani, o serie de cercetări populaționale largi, pe grupuri mari de hipertensivi, tratați și netratați, observați pe lungi perioade de timp, au demonstrat eficiența tratamentului (12 a, 35, 38).

Nu orice creștere a valorilor presiunii arteriale reprezintă și o boală hipertensivă. Problema medicației antihipertensive se pune la creșterea de durată a valorilor presiunii arteriale. Dacă asupra necesității (obligativității) tratamentului în cazurile cu valori tensionale mari (presiunea diastolică mai mare de 115 mmHg) sau în cazurile de urgență hipertensive, există un acord unanim, există încă discuții asupra oportunității medicației antihipertensive în hipertensiunile de graniță și în hipertensiunile ușoare (diastolica între 90 și 104 mmHg). De asemenea, unii autori, ce este drept, din ce în ce mai puțini, discută oportunitatea tratamentului în HTA medie (presiunea diastolică între 105 și 114 mmHg). În dinamică s-a observat că tratamentul și, medicația antihipertensivă au influențat în mod favorabil hipertensiunea malignă (accelerată), ence-

Scanned with OKEN Scanner

falopatia hipertensivă, au determinat o scădere a frecvenței și gravității accidentelor vasculare cerebrale, a insuficienței cardiace, a nefroangiosclerozei și a anevrismelor disecante, dar nu a influențat frecvența și gravitatea cardiopatiei ischemice (39), în hipertensiunile de graniță ușoară și medie.

De asemenea, s-a semnalat un număr relativ mare de reacții adverse la anumite droguri antihipertensive — ceea ce a impus în unele cazuri modificarea sau întreruperea tratamentului.

Mulți hipertensivi asimptomatici nu sînt depistați și rămîn în afara tratamentului. Absența simptomelor și mai ales a semnelor de afectare cardiovasculară, ca și a complicațiilor, face ca și complianța la tratament a bolnavului, în astfel de cazuri, să fie foarte mică.

Obiectivul oricărui tratament antihipertensiv este împiedicarea leziunilor secundare de organ și a riscului aterogen. În inițierea tratamentului antihipertensiv, se pun cîteva probleme de principiu.

Teoretic, tratamentul trebuie aplicat tuturor persoanelor cu valori continuu crescute ale presiunii arteriale, asigurîndu-se astfel controlul bolii și evitarea complicațiilor ei, mai ales a cardiopatiei ischemice și a accidentelor cerebrovasculare.

Prin tratament antihipertensiv, trebuie să se înțeleagă întregul ansamblu de măsuri și mijloace capabile să influențeze în mod favorabil valorile tensiunii arteriale. Există tratamente antihipertensive nespecifice, nefarmacologice și tratamente antihipertensive specifice, medicamentoase (33).

Cum se aplică tratamentul antihipertensiv?

Există unanimitate în ceea ce privește obligativitatea tratamentului prin mijloace nefarmacologice și farmacologice în HTA moderată și severă (21).

În HTA ușoară se procedează astfel:

— la cazurile cu TA diastolică moderat crescută — 95—105 mmHg — fără alte semne de afectare cardiovasculară și fără alți factori de risc pentru boli cardiovasculare se face tratament nefarmacologic și se controlează TA la intervale de 6 luni. Dacă TA diastolică crește peste 100 mmHg se asociază și tratament medicamentos. Această tactică terapeutică se aplică, de asemenea, la copiii și adolescenții cu TA sistolică „de graniță" sau la limita superioară a normalului pentru vîrsta respectivă, la descendenții din părinți hipertensivi și la pacienții cu HTA sistolică izolată (7);

— la cazurile cu TA diastolică mai mare de 100 mmHg sau TA diastolică de 90—100 mmHg, dar la care se asociază și alți factori de risc pentru ateroscleroză, se asociază și terapia medicamentoasă.

TRATAMENTUL ANTIHIPERTENSIV NEFARMACOLOGIC

Principalele mijloace de tratament nefarmacologic, nespecifice, cu eficiență asupra HTA sînt: restricția în aportul de sare, reducerea excesului ponderal, efortul fizic, reducerea altor factori de risc cardiovasculari, reducerea tensiunii nervoase, a stressului (5).

Scanned with OKEN Scanner

a) **Restricția în aportul de sare.** Rolul sodiului în etiopatogenia HTA este bine dovedit prin studii experimentale, clinice și epidemiologice. Restricția în aportul de sare s-a dovedit eficientă în prevenirea și tratamentul HTA. Prin regim hiposodat (inferior la 50—90 mEg/zi=3 g sare/zi) se obține nu numai reducerea valorilor TA, ci și o potențare a efectului hipotensor al altor factori terapeutici, medicamentoși sau nemedicamentoși. Există un paralelism între gradul restricției de sare și eficiența terapeutică. Cu toate acestea, restricția severă nu este lipsită de riscuri, nu poate fi menținută mult timp și nu este strict necesară. S-a demonstrat că și un regim hiposodat, cu aport de pînă la 3—4 g sare/zi cu excreție de Na de pînă la 93 mmoli/24 ore — este eficient și este mult mai ușor de respectat. Eficiența este potențată de diuretice orale sau de alți factori hipotensivi (8). Trebuie amintit că 400 mg sodiu corespund la circa 1 g sare.

Observațiile clinice au arătat că răspunsul la încărcarea cu sodiu, ca și la restricția cu sodiu, este mult mai evident la pacienții tineri, la adolescenți, și mai slab la vîrstnici. La aceștia din urmă, restricția de sare trebuie făcută cu prudență și să nu fie severă.

Regimul hiposodat moderat, potențat uneori de diuretice orale, este eficient, bine suportat (o problemă de obișnuință), lipsit de reacții adverse și neînsoțit de mecanisme de „autolimitare" a efectului. El poate constitui terapia unică în HTA inițială, ușoară, și constituie terapia adjuvantă, obligatorie, în HTA severă (9).

Regimul moderat hiposodat poate fi realizat prin respectarea de către pacienți a următoarelor indicații:

— să nu se adauge sare în alimente nici în timpul gătitului și nici la masă;

— pentru „gust sărat" se pot utiliza sarea de sodiu asociată cu sarea de potasiu;

— să se evite consumul de lapte sau produse lactate;

— să se evite consumul de alimente preparate conservate cu adaos de sare.

Restricția de sodiu duce la scăderea tensiunii arteriale prin reducerea lichidului extravascular, reducerea volumului plasmatic circulant și diminuarea reactivității vasculare.

Un regim hiposodat, avînd 4 g NaCl pe zi, se obține prin interzicerea folosirii sării la gătit și ca adaos, la masă, prin folosirea mămăligii sau pîinii moderat sărată și prin evitarea alimentelor bogate în sare (mezeluri, pește de mare și oceanic, conserve de carne și de pește, brînzeturi conservate, fermentate, telemea, răcituri, lapte, murături, măsline).

Un regim hiposodat moderat, cu 3 g NaCl/zi, utilizat în hipertensiunile severe, cu complicații, include la recomandările de mai sus, unele modificări: pîinea și mămăliga fără sare; lapte, unt și brînză desodate; legume și fructe proaspete din abundență.

Un regim foarte sărac, sever desodat — sub 1 g NaCl/zi, folosit în cazuri severe, pentru o durată scurtă, poate fi realizat prin regimul „orez—zahăr—fructe" (dietă Kempner) = 250 g orez (cîntărit crud), fiert în apă + fructe 1 000 g + zahăr sau miere de albine.

Scanned with OKEN Scanner

b) **Reducerea excesului ponderal.** Supragreutatea favorizează hipertensiunea prin consumul sporit de sodiu, prin prezența altor factori de risc și printr-o creștere a excitabilității sistemului nervos simpatic mediată de insulină. Reducerea aportului caloric se însoțește de reducerea reninei plasmatice, .iar scăderea ponderală este corelată cu o scădere a volumului sanguin și a volumului-bătaie și deci cu scăderea TA.

La marii obezi, scăderea ponderală semnificativă produce reducerea valorilor TA, independent de aportul de sare. Asocierea, la reducerea excesului ponderal și a restricției de sare, mărește semnificativ efectele hipotensoare ale tratamentului. S-a arătat că pentru o scădere în greutate de 1 kg, tensiunea sistolică scade circa cu 2,5 mmHg.

Reducerea excesului ponderal reprezintă astfel un mijloc terapeutic deosebit în HTA asociată cu supragreutatea.

În hipertensiunea ușoară o scădere ponderală cu 4 kg poate uneori înlocui tratamentul medicamentos.

c) **Efortul fizic.** Este dovedit rolul benefic al efortului fizic moderat asupra aparatului cardiovascular, manifestat prin: modificări de debit și volum cardiac, reducerea rezistențelor periferice, mobilizarea și consumul de lipide, creșterea HDL-colesterolului, creșterea activității fibrinolitice, activarea sistemelor aminelor vasoactive.

HTA este mai frecventă la sedentari decît la persoanele care practică activitate fizică susținută. Exercițiile fizice, izotonice, aerobe, de intensitate moderată, efectuate sistematic, produc efecte hipotensoare „per se", cît și prin combaterea factorilor de risc asociați: suprapondere, stare de tensiune nervoasă. Inițiate sub supraveghere medicală și conduse de un cadru tehnic cu pregătire corespunzătoare, exercițiile se învață, se însușesc și se practică, la început, sub „control" apoi se pot executa de către pacient la domiciliu. Pentru a fi eficiente, ele trebuie efectuate sistematic și de obicei zilnic. Bune rezultate au fost obținute prin alergarea în aer liber — (*„jogging"*, cînd nu există contraindicații) —, mai ales prin modificarea tonusului vegetativ, ameliorarea tonusului psihic și relaxarea obținută. Se recomandă la hipertensivi evitarea eforturilor fizice statice, izometrice, efectuate în condiții de anaerobioză (ridicare de greutăți, ridicare în mîini la bare, flotări etc.), întrecerile sportive, luptele, sportul de performanță, alpinismul. Bună toleranță și rezultate favorabile dau înnotul, turismul moderat, tenisul de masă. Băile de soare excesive sînt contraindicate. Cura de altitudine medie, 850—1 200 m, este recomandabilă. Zborul cu avionul la altitudini mari este neindicat în HTA severă, malignă. Conducerea auto este contraindicată la hipertensivii cu tulburări cerebrale, cu complicații, cu TA diastolică peste 120 mmHg sau tratați cu unele medicamente.

d) **Eliminarea altor factori de risc cardiovasculari, reducerea tensiunii nervoase, a stressului.** Această componentă a tratamentului este complexă și se referă, în principal, la condițiile și factorii de risc ai HTA esențiale, în afara celor menționați. Identificarea acestora, în fiecare caz de HTA esențială constituie o problemă de bază nu numai pentru tratamentul HTA, cît și, mai ales, pentru profilaxia ei. Dacă se înlătură din obiectiv factorii care nu mai pot fi influențați (factorii genetici, vîrsta, sexul) și factorii prezenți anterior (excesul de sare, excesul pon-

Scanned with OKEN Scanner

deral, sedentarismul), rămîn de combătut factorii de stres (somatici, psihici și socioculturali) care antrenează stări de tensiune la nivelul centrilor nervoși.

Măsurile antihipertensive urmăresc contracararea acestor efecte ale stresului zilnic. Stresorii somatici (căldura, frigul, zgomotul, leziunile, înfecțiile, durerea) se combat prin măsuri corespunzătoare fiecărui factor în parte. Stresorii psihici (anxietatea, teama, agresiunea, pericolul, supraefortul, dezamăgirea) se combat prin măsuri de autoeducație, autocontrol, metode și mijloace de relaxare, eforturi fizice moderate și sistematice, igienă mintală. Stresorii socioculturali (dificultăți în profesie, condiții dificile de viață, tensiune în familie, relații interpersonale și sociale necorespunzătoare etc.) pot fi înlăturați numai printr-un amplu complex de măsuri — cu antrenarea tuturor factorilor implicați.

În general, regimul de viață și de muncă trebuie să fie echilibrat. Medicului curant îi revine un rol deosebit pentru educarea și informarea bolnavului asupra bolii sale, a evoluției și complicațiilor posibile — pentru a-l face să înțeleagă scopurile urmărite, să înțeleagă și să accepte planul terapeutic.

Bolnavul trebuie instruit și pentru un autocontrol al TA, să înțeleagă sensul variațiilor TA, să facă legătura cu evenimentele care determină creșterea valorilor, precum și măsurile terapeutice de ales.

TRATAMENTUL MEDICAMENTOS

Odată cu cunoașterea tot mai profundă a mecanismelor patogenetice ale HTA esențiale posibilitățile tratamentului antihipertensiv s-au înmulțit și îmbunătățit. De la tratament nespecific, s-a trecut la un tratament medicamentos specific, inițiat de Smirk și Alstad (1951) și devenit tot mai diferențiat. Mai ales în ultimii ani, prin descoperirea mecanismelor de reglare a activității sistemului nervos simpatic, la nivelul central și periferic, prin clarificarea mecanismelor de reglare neuroendocrină, a secreției factorului natriuretic și a reninei, prin descompunerea mecanismelor intime ale contracției musculare și a pompelor transmembranare de electroliți, prin elucidarea mecanismelor de conversie a angiotensinei, de eliberare a aldosteronului, a prostaglandinei etc. — paleta medicației antihipertensive a crescut și s-a diferențiat în așa măsură, încît, medicul practician este pus în fața unor probleme dificile: cum să facă tratamentul HTA, ce medicament să aleagă, la ce efecte secundare se poate aștepta, cum să le combată, cum să facă asocierea medicației antihipertensive și ce conduită să aleagă în cazuri particulare de HTA.

CLASIFICAREA MEDICAMENTELOR

Inițial, terapia hipertensivă era clasificată în trei grupe funcționale farmacologice: diuretice, antiadrenergice și vasodilatatoare, cu acțiuni asupra retenției de sodiu și a debitului cardiac crescut și, respectiv, asupra vasoconstricției periferice și asupra rezistenței periferice. Ulterior s-au adăugat noi grupuri farmacologice: de tipul antiadrenergic: blocantele receptorilor adrenergici; de tipul vasodilatatoarelor: inhibitori

Scanned with OKEN Scanner

ai canalelor lente de calciu; grupul inhibitorilor sistemului renină-angiotensină: inhibitori ai eliberării reninei renale, inhibitori ai enzimei de conversie şi substanţe antagoniste ai receptorilor angiotensinei II.

Agentul antihipertensiv ideal ar fi cel care:

— reduce tonusul musculaturii netede şi, prin aceasta, reduce rezistenţa periferică totală şi rezistenţele vasculare de la nivelul organelor;

— menţine debitul cardiac şi fluxul sanguin de la nivelul organelor în limite normale;

— nu stimulează în mod necorespunzător inima (ca răspuns la hipotensiunea arterială produsă) prin creşterea frecvenţei, contractilităţii şi a fracţiei de ejecţie;

— nu induce modificări metabolice;

— are puţine efecte asupra mecanismelor de contrareglare;

— nu provoacă reacţii adverse;

— se poate administra în doze mici şi are acţiune prelungită;

— se poate asocia cu alte medicamente.

Arsenalul medicamentos antihipertensiv este în continuă îmbogăţire cu noi substanţe care acţionînd pe diversele mecanisme patogenice ale HTA încearcă totodată să se apropie de calităţile agentului antihipertensiv ideal.

I. DIURETICELE

Diureticele utilizate în prezent în tratamentul HTA esenţiale sînt trecute în tabelul III.

• Diureticele tiazidice sînt cele mai folosite; avantaje: cost redus, toleranţă bună, absenţă de efect sedativ; dezavantaje: hipokaliemie, uneori cu hipomagneziemie, hiperglicemie, uneori şi hiperuricemie cu hipertrigliceridemie, deshidratare, alcaloză metabolică, hipercolesterolemie.

• Diureticele de ansă: tind să aibă o utilizare extensivă şi sînt indispensabile în urgenţele hipertensive; avantaje: efect rapid, pronunţat; dezavantaje: ale diureticelor tiazidice + hipotensiune.

• Diureticele de economisire a potasiului constituie o eventuală alternativă sau se folosesc în asociaţie cu alte tipuri de diuretice; avantaje: scad eliminarea potasiului prin urină; dezavantaje: acidoză metabolică, hiperkaliemie, hiponatremie, erupţii cutanate, fenomene nervoase. La spironolactone: ginecomastie, impotenţă sexuală, amenoree, virilism. La triamteren, amilorid: tulburări gastrointestinale, crampe intestinale.

Probleme ale terapiei diuretice în HTA. Alegerea diureticului se face în funcţie de modul de acţiune, durata acţiunii, dinamica efectului în timp, numărul de prize necesare pe zi, efecte adverse, de contraindicaţii, cost, disponibilitate. Se preferă de regulă diureticul disponibil, cu eficienţă bună, în administrare rară, ieftin, fără reacţii adverse supărătoare.

HTA esenţială reacţionează în general bine la tratamentul cu diuretice, răspunsul fiind echivalent regimului de restricţie de sare din alimentaţie. Diureticele se asociază, în mod util, altor substanţe hipotensoare (mai ales celor care au contraefect retenţia de apă şi sare în or-

Scanned with OKEN Scanner

Tabelul III

Diureticele utilizate în terapia HTA esențiale

Medicament	Doză/tb mg	Doză/24 h mg	Durata acțiunii h	Număr prize/24 h
1	2	3	4	5
Tiazidice natriuretice				
Chlorothiazid (Diuril)	500	500—2 000	6—12	1—2
Hidrochlorothiazid (Esidrex, Hydrodiuril, Nefrix)	25	25—100	6—12	1—2
Butizide, Thiabutizide (Ufrix)	5	5—15	6—12	1—2
Benzithiazide (Auguatagh, Exna)	25	25—100	18—24	1
Hydroflumethiazide (Saluron, Hydrenox)	25	25—100	18—24	1
Bendrofluazide (Aprinox, Centyl)	5	5—20	18	1
Methychlorothiazide (Enduron)	5	2,5—10	24	1
Trichlormethiazide (Methahydrin, Nagua)	2	2—4	24	1
Cyclothiazide (Anhydron)	1	1—2	18—24	1
Polythiazide (Renese)	1	1—4	24—28	1
Compuși sulfonamidici				
Chlorthalidone (Hygroton)	25, 50, 100	25—100	24—72	1
Clopamida (Brinaldix)	20	20—60	18—24	1
Quinethazone (Hydromex)	50	50—200	18—24	1
Indopamide (Lozol)	2,5	2,5—5	24	1
Metodazone (Zaroyolyn, Diulo)	2,5—5—10	2,5—10	24	1
Diuretice de ansă				
Furosemide (Furantril, Lasix)	20—40/fiolă	40—120	6— 8	1—3
Acid ethacrinic (Edecrin)	25—50/fiolă	50—400	6— 8	1—3
Butnoetanide	1	1—2	6— 8	1—3
Diuretice ce economisesc K				
Spironolactone (Aldactone)	25	25—200	8—12	1—2

Scanned with OKEN Scanner

Tabelul III (continuare)

1	2	3	4	5
Triamterene (Dyrenium)	150	100—300	8—12	1—2
Amiloride (Colectrin)	5, 10	10—20	8—12	1—2
Diuretice uricozurice				
Ticryuafen (Selacryn)	250—500	250—500	12—18	1—2

ganism). Efectul saluretic se dublează dacă bolnavul păstrează repausul la pat cel puţin două ore după administrare. Modul de acţiune a diureticelor în realizarea efectului antihipertensiv este relativ complex: scăderea volumului sanguin şi a debitului cardiac, urmată după luni de tratament şi de scăderea rezistenţei periferice, prin alterarea metabolismului prostaglandinic din peretele vascular. Stimularea secreţiei de renină, datorită reducerii volumului plasmatic şi a secreţiei de aldosteron, cu favorizarea pierderii de potasiu şi retenţie de sodiu, limitează administrarea îndelungată a diureticelor ca unic medicament în HTA (13).

Diureticele tiazidice, relativ bine tolerate, cu efecte secundare controlabile, cu acţiune prelungită ce permite administrarea lor în doză unică sau de două ori pe zi, reprezintă medicamentul hipotensor, de ales, la începutul tratamentului HTA (prima treaptă de tratament). Aderenţa la tratament este, de regulă, bună. Atenţia trebuie acordată reacţiilor adverse, în special hipopotasemiei, hiperuricemiei, deshidratării, hipovolemiei şi tulburărilor de glicoreglare. Studii de lungă durată privind efectul tiazidelor asupra spectrului lipidelor serice au arătat, la unele cazuri, o creştere a trigliceridelor cu pînă la 50% şi a colesterolului, o scădere a HDT-colesterolului — cu favorizarea apariţiei cardiopatiei ischemice (1). Alte efecte adverse cu implicaţii practice deosebite sînt: creşterea frecvenţei tulburărilor de ritm (datorită şi hipokaliemiei) şi exagerarea răspunsului hipertensiv la efort (32).

Diureticele de ansă au un efect mai puternic decît tiazidele, dar acţionează pe o perioadă de timp mai scurtă; ele blochează resorbţia sării la nivelul porţiunii ascendente a ansei Henle. Se utilizează în cazuri cu efect insuficient al tiazidelor sau cînd este nevoie de o acţiune antihipertensivă rapidă şi energică (administrare intravenoasă). Se utilizează în HTA severe, asociate cu grade variate de insuficienţă renală.

Diureticele care economisesc potasiu se utilizează în hipopotasemiile consecutive tratamentului cu tiazidice sau a unui exces de aldosteron.

Suplimentarea cu potasiu în cursul tratamentului cu diuretice. Experienţa clinică arată că suplimentarea cu săruri de K (în pulbere, tablete sau soluţii), nu este necesară în toate cazurile tratate cu diuretice orale. În tratamentul cronic cu diuretice, în doze medii, hipokaliemia care se realizează este, de regulă, de mică intensitate şi asimptomatică. Suplimentarea cu potasiu este necesară atunci cînd nivelul seric

Scanned with OKEN Scanner

al K scade sub 3,5 mEq/1. Dacă în cursul tratamentului cu doze moderate de diuretice orale potasiul seric scade sub 3,5 mEq/1, se ridică de asemenea problema unui hiperaldosteronism. Dacă apar simptome de hipokaliemie și este necesară administrarea digitalicelor, se poate recurge la diuretice care economisesc K (spironolactonă, triamteren), sau se suplimentează potasiul pe cale orală.

Suplimentarea cu K devine necesară la bolnavii simptomatici, mai ales dacă au edeme sau necesită administrare de cardiotonice.

Sînt preferate alimentele bogate în K (fructe și vegetale, banane, roșii, mere, portocale, caise, prune, cartofi, mazăre verde, salată verde) sau tablete retard de ClK care eliberează potasiu în mod lent și nu produc ulcerații pe intestinul subțire. Soluțiile de K, în variate combinații pentru ameliorarea gustului, nu se iau cu plăcere — iar tabletele produc arsuri epigastrice și, uneori, ulcerații intestinale.

Dacă hipokaliemia este de 3—3,5 mEq/1 este nevoie de o suplimentare orală de 40—80 mEq/zi. Dacă o hipokaliemie sub 3,5 mEq/1 este simptomatică și nu se rezolvă prin suplimentare cu potasiu pe cale orală, sau este necesară administrarea de cardiotonice, se recurge la diuretice care economisesc potasiu (spironolactonă, triamteren).

Pînă recent, cei mai mulți medici au considerat diureticele ca primă treaptă în tratamentul HTA. Odată cu aplicarea extensivă a unor noi agenți terapeutici care pot fi introduși ca primă treaptă în tratament, și cu raportarea reacțiilor adverse cauzate de tratamentul cu diuretice, rolul lor în tratamentul HTA a fost reevaluat. S-a ținut cont de observațiile privind doza optimă necesară, hipokaliemia, aritmiile și moartea subită, tulburările metabolismului hidraților de carbon și acidului uric, de modificările concentrațiilor lipidelor serice, precum și de lipsa de răspuns uniform la toți pacienții. S-a ajuns la concluzia că dozele moderate de hidroclorotiazidă (20—50 mg/zi) și asocierea la tratamentul cu diuretice al unui regim hiposodat, asigură o eficiență sporită efectului hipotensor, o frecvență mai rară a hipokaliemiei și a tulburărilor de ritm. Un aspect încă incomplet elucidat, este frecvența mai mare a cardiopatiei ischemice, a tulburărilor de ritm, insuficienței cardiace și a morților subite, la hipertensivii cu TA diastolică între 90 și 100 mmHg și cu modificări ECG tratați cu diuretice față de hipertensivii, de același grad, netratați. S-a notat, la acești bolnavi, prezența și a altor factori de risc pentru cardiopatia ischemică, precum și a cardiomegaliei și extrasistoliei ventriculare.

Terapia cu diuretice — bine condusă, supravegheată și cu corectarea reacțiilor adverse — poate constitui terapia de bază în HTA esențială, ca terapie unică, de primă treaptă, sau ca terapie asociată altor medicamente hipotensoare. S-a subliniat că efectul antihipertensiv complet al tratamentului cu diuretice se manifestă evident numai după 3—4 săptămîni de administrare. Dacă, după această durată de tratament, nu se obțin rezultatele scontate privind controlul HTA, atunci se trece la utilizarea și a altui medicament (1).

Se apreciază că prin diuretice se obțin rezultate bune (scăderea sub 90 mmHg a presiunii diastolice) la aproximativ 50% din hipertensivi.

Eficacitatea diureticelor este întărită prin restricția de sare; în

Scanned with OKEN Scanner

priză unică zilnică, efectele lor secundare sînt, practic, neglijabile. Pentru depistarea acestora se impune ca, periodic — odată pe an sau la 6 luni — să se facă determinarea nivelului seric al K, calciului, glicemiei, acidului uric și trigliceridelor.

II. MEDICAȚIA ANTIADRENERGICA

Aceasta include medicamente care acționează central, asupra activității centrilor vasomotori, sau periferic, asupra descărcărilor neuronale de catecolamine și blocarea receptorilor alfa și/sau beta adrenergici. Pentru înțelegerea locului de acțiune și a situației receptorilor, în fig. 4, se

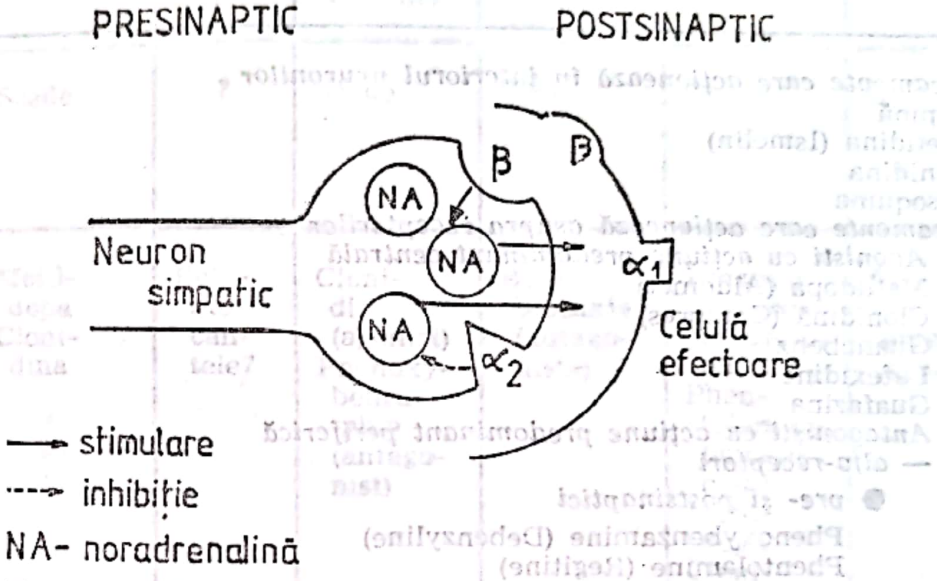


Fig. 4 — Schema unei terminații adrenergice și a celulei efectoare cu receptorii corespunzători.

prezintă schema unei terminații adrenergice și a celulei efectoare, cu receptorii respectivi. Unele din medicamentele antidrenergice au acțiune complexă la mai multe niveluri.

La stimularea neuronului simpatic, norepinefrina care este sintetizată și stocată în granule, în vezicule, este eliberată în fanta sinaptică. Aici se leagă de alfa- și beta-receptori și, prin ei, inițiază variate procese intracelulare (fig. 4). În celulele musculare netede ale vaselor stimularea alfa-receptorilor produce vasoconstricție, în timp ce, stimularea receptorilor beta produce relaxarea musculaturii și vasodilatație. Date recente au confirmat existența a două subtipuri de receptori alfa: alfa-1-receptori, situați postsinaptic, pe mușchiul neted vascular, a căror stimulare produce vasoconstricție și alfa-2-receptori, situați presinaptic, a căror stimulare produce inhibarea eliberării de norepinefrină la nivelul terminației nervoase simpatice. Receptorii alfa-2-presinaptici realizează astfel, o ansă de *feed back* negativ, care menține norepinefrina în vezicule, menține deci o activitate simpatică locală, un anumit tonus vascular. În ultimul timp s-au pus, de asemenea, în evidență și alfa-2-receptori postsinaptici, dar aceștia situați la mare distanță de terminația nervoasă, nu pot fi stimulați decît la concentrații mari de catecolamine

(exemplu: feocromocitom) circulante. Alfa-2-receptorii postsinaptici mediază deci vasoconstricţia periferică.

Norepinefrina este principalul neurotransmiţător simpatic care stimulează organele efectoare prin intermediul receptorilor adrenergici alfa- sau beta-: arterioloconstricţie prin alfa-1-receptori, arteriolodilataţie prin beta-2-receptori, venoconstricţie prin alfa-receptori, creşterea frecvenţei şi a inotropismului cardiac prin beta-1-receptori. Norepinefrina este sintetizată la nivelul terminaţiilor nervoase periferice, în cre-

Tabelul IV

Clasificarea medicaţiei antiadrenergice utilizate în terapia HTA

Medicamente care acţionează în interiorul neuronilor
Rezerpină
Guanetidina (Ismelin)
Bethanidina
Debrisoquina
Medicamente care acţionează asupra receptorilor
Agonişti cu acţiune predominant centrală
Metildopa (Aldomet)
Clonidină (Catapres)
Guanabenz
Lafexidine
Guafazina
Antagonişti cu acţiune predominant periferică
— *alfa-receptori*
● *pre- şi postsinaptici*
Phenoxybenzamine (Debenzyline)
Phentolamine (Regitine)
● *postsinaptici*
Prazosin (Minipress)
— *beta-receptori*
Propranolol
Metoprolol
Pindolol etc.
— *alfa- şi beta-receptori*
Labetalol

ier şi ţesutul cromafin, inclusiv medulosuprarenală. S-a pus în evidenţă şi o cale de biosinteză alternativă de la dopamină-sulfat, la norepinefrină, independentă de secreţia de cortizon. S-a constatat că markerul activităţii sistemului nervos simpatic este raportul dintre norepinefrina liberă şi norepinefrina conjugată. Alături de norepinefrină, alţi neurotransmiţători mai ales la nivelul structurilor centrale, sînt: epinefrina, dopamina, serotonina, GABA, acetilcolina şi unele peptide endogene.

Diversele medicamente antiadrenergice acţionează ca antagonişti sau agonişti la nivel central sau periferic, acţionînd în interiorul terminaţiilor nervoase, la nivelul receptorilor adrenergici pre- sau postsinaptici — fiind complementare sau antagoniste în acţiunea lor antihipertensivă (tabelul V).

Scanned with OKEN Scanner

Tabelul V

Interacţiuni ale medicaţiei antihipertensive cu receptorii adrenergici. Locul acţiunii

	Vasomotor central		Vascular periferic			
			Presinaptic		Postsinaptic	
	Alfa	Beta	Alfa	Beta	Alfa	Beta
Acţiunea agonistului	Scade fluxul simpatic	?	Inhibă eliberarea norepinefrinei	Stimulează eliberarea norepinefrinei	Vasoconstricţie	Vasodilataţie
Efectul agonistului asupra TA	Scade	?	Scade	Creşte	Creşte	Scade
Medicamente cu acţiune la nivelul indicat	Metildopa Clonidina	Betablocantele?	Clonidina (agonist) Phenoxybenzamina (antagonist)	Betablocante (antagoniste)	Prazosin Phenoxybenzamina Phentolamina (antagonişti) Metildopa Clonidină (agonişti)	Betablocante antagoniste
Rol în acţiunea medicamentului	Efect major	Poate fi implicat	Potenţează Clonidina; antagonizează alte medicamente	Potenţează efectul betablocant	Efect major al Prazosinului, poate antagoniza acţiunea Clonidinei şi a metildopei	Antagonizează efectul iniţial

1. Medicamente care acţionează în interiorul neuronilor terminali

Reserpina acţionează prin depleţia neuronului adrenergic postganglionar de norepinefrină, inhibînd preluarea ei, depozitele veziculare expunînd-o astfel la degradare de către monoaminooxidaza citoplasmică. Efectul dominant este la periferie, deşi medicamentul pătrunde în creier şi goleşte depozitele centrale de serotonină şi catecolamine. Această ac-

Scanned with OKEN Scanner

țiune explică efectul sedativ și depresiv al reserpinei. Acțiunea hipotensivă se instalează lent după cîteva săptămîni de tratament, este blîndă și prelungită la 1—6 săptămîni de la oprirea medicației.

În general, se administrează o singură doză de 0,10—0,25 mg/zi. Dozele mai mari nu au efecte hipotensoare mai bune, curba doză-răspuns fiind plată. Un tratament de lungă durată cu doze mai mari se însoțește, mai des, de reacții adverse. Rezerpina nu produce hipotensiune ortostatică și este bradicardizantă.

În combinație cu un diuretic, efectul hipotensor este bun, TA diastolică scăzînd, în medie, cu 16,7 mmHg.

În prezent, datorită efectelor sale sedative, rezerpina se administrează în tratamentul hipertensiunilor arteriale labile, în sindroamele hiperkinetice și în hipertiroidism. Ea este folosită adeseori în combinații cu alte medicamente hipotensoare. Nu este recomandată hipertensivilor care, prin profesie sau pasiune duc o viață intelectuală intensă, pentru a nu le diminua tonusul psihic.

Ca reacții secundare, se notează: sedare importantă, depresie psihică, parkinsonism, amețeli, bradicardie și tulburări de conducere, nas înfundat, activarea secreției clorhidropeptice (activarea ulcerului gastroduodenal), diaree, insomnie, creșterea apetitului, creștere în greutate, erupții cutanate, tulburări de ejaculare, impotență.

Forma injectabilă a rezerpinei, Raunervil, sub formă de fiole a 1 ml cu 2,5 mg rezerpină, se injectează intramuscular. Preparatul are acțiune hipotensoare rapidă (2—3 ore) și este indicat ca hipotensor în HTA severe (paroxistice, preeclampsie și eclampsie); se folosește de asemenea ca vasodilatator în boala Raynaud și, ca sedativ, în stări maniacale, *delirium tremens*, tensiune psihică marcată.

Guanetidina este un medicament eficient care blochează selectiv simpaticul și inhibă eliberarea norepinefrinei (și probabil și depozitarea ei) de la nivelul neuronilor adrenergici, printr-un efect de tip anestezic asupra membranei neuronale. Nu traversează bariera hematocerebrală și deci nu produce simptome din partea sistemului nervos central asemănătoare celor produse de reserpină, metildopa și clonidină. Crește producția de renină. Pentru a acționa, este transportată activ în interiorul nervilor, cu ajutorul unor pompe de amine. Acest transport este inhibat de antidepresante triciclice, amfetamină, efedrină și clorpromazină.

Efectul hemodinamic inițial este scăderea debitului cardiac, dar, cu timpul, se instalează și scăderea rezistenței periferice. Hipotensiunea se accentuează în ortostatism datorită acumulării sîngelui în membrele inferioare, deoarece vasoconstricția mediată simpatic este blocată. Este efectul secundar cel mai frecvent întîlnit, dar el se poate preveni prin utilizarea de ciorapi elastici, ridicarea treptată în ortostatism și utilizarea drogului mai ales în priză de seară, nocturnă. Alte reacții adverse sînt: diaree, slăbiciune musculară, congestie nazală, cefalee, micțiuni frecvente, dispnee, constricție toracică, zgomote auriculare, transpirații, dificultăți sexuale, edeme.

Efectul hipotensiv al guanetidinei se instalează în 2—4 zile, este intens și prelungit, în medie 6—14 zile după oprirea medicației; el crește odată cu creșterea dozei. Timpul de înjumătățire a drogului este de 5

Scanned with OKEN Scanner

zile. Se administrează de aceea, ca doză unică, de 10—300 mg/zi. Dozele pot fi modificate la 1—2 săptămîni interval.

În prezent, indicația tratamentului cu guanetidină este rezervată, din cauza reacțiilor adverse, cazurilor severe de HTA, mai ales celor rezistente la celelalte medicamente hipotensoare. De regulă, guanetidina se asociază cu un diuretic care să contracareze creșterea volemiei și apariția edemelor.

Bethanidina și debrisoquinul au efecte asemănătoare cu ale guanetidinei, dar cu o durată mai scurtă de acțiune și efecte adverse mai reduse. Ca și guanetidina, fac parte din ultima treaptă de tratament a HTA severe.

2. Medicamente cu acțiune asupra receptorilor

a) *Agoniști cu acțiune predominant centrală*

Metildopa (Aldomet). Sediul primar al acțiunii este la nivelul sistemului nervos central unde alfa-metilnorepinefrina este eliberată de la nivelul neuronilor adrenergici și stimulează alfa-receptorii centrali, reducînd efectorii simpatici de la nivelul sistemului nervos central.

Scăderea presiunii arteriale se produce în principal prin scăderea rezistenței periferice, cu mică influență asupra debitului cardiac. Metildopa menține debitul renal nemodificat, scade secreția de renină și nu interferează cu testele sistemului renină-angiotensină-aldosteron. Se poate deci utiliza în HTA cu insuficiență renală sau cu boli vasculocerebrale și se poate administra în timpul efectuării testelor pentru evaluarea axului renină-angiotensină-aldosteron. Se poate folosi de asemenea și pentru combaterea creșterii reninei plasmatice la hipertensivii tratați cu diuretice orale.

Metildopa se administrează în doze de 250—300 mg, în 3—4 prize/zi. Deoarece efectul durează în jur de 24 ore, se poate administra și într-o singură doză, seara, la culcare.

Reacțiile adverse sînt comune medicamentelor cu acțiune blocantă a catecolaminelor și serotoninei la nivelul sistemului nervos central: sedare, uscăciunea gurii, impotență, galactoree, scăderea tonusului psihic, depresie, hipotensiune ortostatică; acestea sînt însă trecătoare și dispar odată cu reducerea dozelor sau oprirea medicației. Relativ specifice însă sînt reacțiile adverse, mai probabil de natură autoimună: anticorpi antinucleari (10% din cazuri), test Coombs pozitiv (în 25%), teste funcționale hepatice modificate (în 8% din cazurile testate), febră, manifestări alergice, anemie hemolitică.

Metildopa poate fi administrată pe cale orală, i.m. și i.v. Ultimele două căi de administrare, indicate în HTA esențiale severe la care este necesară o scădere a TA în 1—2 zile, impun însă monitorizarea și tratament la intervale scurte de timp, din minut în minut.

Clonidina (Clonidina, Catapres, Haemiton). Derivat de imidazolină, deci cu structură chimică diferită de a metildopei, are mecanisme similare, acționează ca un antagonist al receptorilor alfa-adrenergici scăzînd presiunea arterială prin stimularea alfa-receptorilor postsinaptici în centrii vasomotori de la nivelul măduvei și bulbului cerebral. Prin aceasta,

Scanned with OKEN Scanner

clonidina reduce (impulsurile) descărcările simpatice de la acest nivel, ceea ce are drept rezultat scăderea frecvenței cardiace, a debitului cardiac și a rezistenței periferice. Produce totodată și o inhibare a sistemului vasopresor renină-angiotensină-aldosteron. Reflexul baroreceptor rămîne intact, astfel că nu se produce hipotensiune arterială ortostatică evidentă. La nivelul neuronilor terminali, clonidina acționează ca antagonist asupra receptorilor alfa-2-adrenergici localizați presinaptic; prin aceasta inhibă eliberarea de norepinefrină din depozitele intrareuronale și astfel scade nivelul catecolaminelor plasmatice. Clonidina are o durată de înjumătățire scurtă, așa încît, dacă se întrerupe brusc tratamentul, se înlătură inhibiția de eliberare de norepinefrină, catecolaminele cresc în plasmă și se produce, în 12—18 ore, un *rebound* hipertensiv în criză, cu valori chiar mai mari decît cele dinaintea tratamentului. Crizele de HTA pot fi însoțite de tahicardie, transpirații și neliniște. Pentru tratamentul acestor crize, se recurge din nou la clonidină (0,3 mg i.v.), propranolol (1—4 mg i.v.) sau la un alfa-antagonist (Phentholamin, Regitin), or un alfa-beta antagonist (Labetalol 20—40 mg intravenos).

Clonidina poate fi asociată cu un diuretic, cînd prin monoterapie nu s-a obținut un efect satisfăcător, sau în caz de tendință la retenție hidrosodată consecutivă unor tulburări cardiace sau renale (cînd creatinina este >2 mg %, este indicat un diuretic de ansă).

Ea poate fi de asemenea asociată cu un blocant de Ca cînd monoterapia s-a dovedit insuficientă, cînd un diuretic nu este indicat, precum și în cazurile cu reacție adverse sub monoterapie (*flash*, cefalee, palpitații, tahicardie sub antagoniști ai Ca sau fatigabilitate, uscăciunea gurii

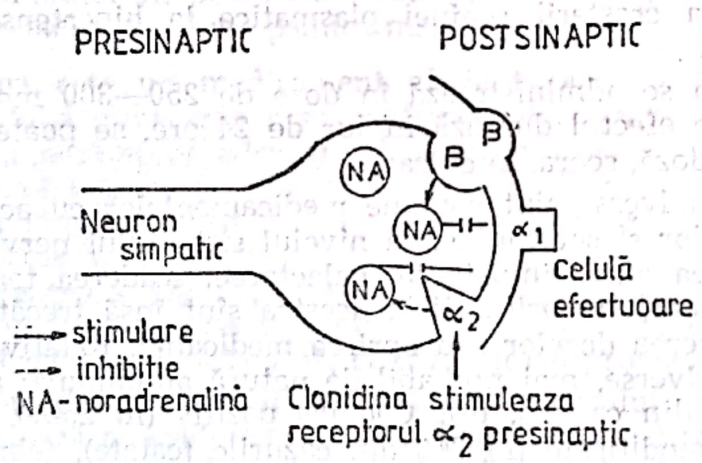


Fig. 5 — Mecanismul de acțiune al clonidinei ca alfa agonist presinaptic.

sub clonidină) care nu permit o creștere a dozelor, sau în cele în care este prezentă o angină pectorală. În cazul asociației cu un antagonist al Ca de tip Verapamil, efectele cardiace cronotrop și inotrop negative se pot accentua, uneori ele putînd fi avantajoase, alteori însă de nedorit.

Ca reacții adverse au fost notate: sedare, somnolență, ameteli, cefalee, hiporeflexie, uscăciunea gurii, tumefierea parotidei, bradicardie, constipație și fenomenul de *rebound* (hipertensiv) la întreruperea tra-

Scanned with OKEN Scanner

tamentului, mai ales la doze mari. Clonidina induce deseori retenție de lichide, motiv pentru care necesită asocierea unui diuretic. Dozele întrebuințate sînt de 0,100—0,300 mg/zi administrate la început în 3 reprize pînă la 0,600—0,900 mg/zi.

După obținerea rezultatelor, în asociere cu diureticul, doza necesară se administrează în două prize/zi și chiar într-o singură priză.

Efectul administrării orale de clonidină se manifestă în 20—40 minute și durează 3—8 ore. Administrarea i.v. se însoțește, în primele ore, de o creștere trecătoare a TA produsă de stimularea directă a receptorilor alfa-1-andrenergici. În prezent se utilizează și forma de administrare transcutană, prin aplicarea pe tegumente a unui emplastru cu clonidină. În acest fel se asigură o resorbție lentă și o acțiune hipotensoare constantă, pentru 24 de ore.

Guanabenz (Wytensin), medicament cu structură chimică diferită de a metildopei, dar cu acțiune asemănătoare cu ale metildopei și clonidinei, acționează, în principal, la nivel central ca alfa-agonist. Se administrează în doze crescînde 4—8—20 mg/zi. Ca avantaje se notează tendința la scăderea colesterolului și trigliceridelor, fără modificări ale HDL-colesterolului. Efectele secundare sînt asemănătoare celor produse de clonidină.

Guanfacina (Estulic, Estulina) este un derivat de fenilacinguanidină, cu acțiune asemănătoare clonidinei. Efectul său antihipertensiv este asemănător cu al clonidinei, cu avantajul unei administrări unice, zilnice și a unor efecte secundare mai reduse.

Mecanismul de acțiune este similar cu al clonidinei: stimularea receptorilor alfa-adrenergici centrali și periferici. Stimularea alfa-2-receptorilor centrali din jurul nucleului tractului solitar crește acțiunea inhibitorie asupra centrului vasomotor medular, producînd astfel scăderea TA. Tot prin acțiune centrală, guanfacina are efect simpatoinhibitor. scade *turn-overul* norepinefrinei în sistemul nervos central, cu efecte depresive cardiovasculare și mediat vagal, produce bradicardie reflexă. Stimularea alfa-2-receptorilor periferici presinaptici inhibă neurotransmisia simpatică prin intermediul ansei de *feed back* scurt negativ norepinefrinic (inversul modului de acțiune a clonidinei). Efectul pare predominant în sectorul venos.

Guanfacina reduce deci nivelul norepinefrinei circulante și scade rezistența vasculară periferică totală. Nu modifică debitul cardiac, nu influențează mecanismele reglatorii ale TA în repaus sau efort, nu perturbă funcția renală și nu se cumulează. Doza zilnic administrată, de preferință într-o priză unică sau maximum două, este de 1—3 mg (1 mg/tb). Tratamentul se face cu doze mici și, la nevoie, doza zilnică se crește treptat.

Reacțiile adverse sînt mai puțin exprimate decît la clonidină, apar la doze mai mari sau cînd doza se crește rapid: sedare (în 50% din cazuri), uscăciunea gurii (în 40% din cazuri), cefalee, inapetență (10%); fenomenul de *rebound* la întreruperea bruscă a tratamentului, este mult mai rar decît la clonidină și apare între a 6-a și a 7-a zi de la încetarea administrării. Guanfacina se poate asocia cu diuretice, metildopa, antidepresive și tranchilizante.

Scanned with OKEN Scanner

Guanfacina pentru avantajele menționate — efecte similare clonidinei, dar cu efecte secundare minime și cu posibilitatea administrării în doză unică pe zi — a devenit un medicament hipotensor tot mai des utilizat în tratamentul de durată al HTA esențiale și pare a fi de elecție în HTA esențială asociată cu diabet zaharat.

b) Antagoniști cu acțiune predominant periferică.

1) *Antagoniști ai alfa-receptorilor.* Antagoniștii alfa-receptorilor pot fi de tipul alfa-blocantelor pre- și postsinaptice (fenoxibenzamina, fentolamina) sau de tipul alfablocantelor postsinaptice (prazosin, urapidil).

Alfa-blocantele cunoscute, **fenoxibenzamina** *(Dibenzylina)* și **fentolamina** *(Regitina)* utilizate pentru scăderea acută, promptă a HTA, sînt utilizate astăzi tot mai rar din cauza reacțiilor adverse, printre care și creșterea debitului cardiac. Efectul lor limitat se datorește blocadei alfa-receptorilor presinaptici care interferează cu inhibiția prin *feed back* a eliberării de norepinefrină de la nivelul neuronului simpatic. Eliberarea crescută de catecolamine ar slăbi efectul lor asupra alfa-1-receptorilor postsinaptici. Astfel, fenoxibenzamina și fentolamina sînt blocante ale alfa-receptorilor atît la nivelul postsimpatic cît și presinaptic.

Fentolamina (Regitina) este în special folosită pentru stăpînirea crizelor hipertensive din feocromocitom, cu scop terapeutic, diagnostic și preventiv postoperator.

Prazosinul (Minipress, Hipovase, Preipress, Sinetens) este un blocant selectiv al receptorilor alfa-postsinaptici. Din punct de vedere chimic este un derivat de piperazină introdus în terapie la început ca vasodilatator periferic și, după 1975, ca hipotensor în toate formele de HTA, deseori în prima treaptă de tratament; medicamentul s-a dovedit eficient în 70—90% din cazuri.

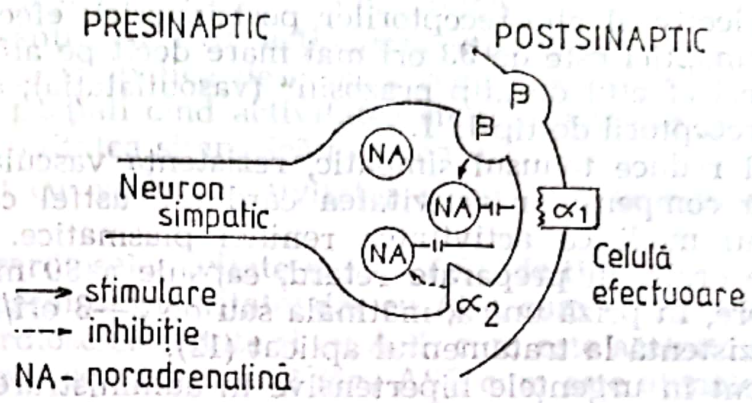
Mecanismul de acțiune constă în blocarea selectivă a alfa-1-receptorilor postsinaptici care nu mai pot fi stimulați de norepinefrină și deci nu se mai produce vasoconstricția arteriolară; în același timp, sînt lăsați liberi, neblocați, alfa-2-receptorii presinaptici și, deci — spre deosebire de alfa-blocantele neselective — rămîne liberă ansa de *feed back* scurt, negativ, de inhibiție a eliberării de norepinefrină. Prin acest mecanism prazosinul nu induce nici tahicardie reflexă și nici creșterea activității reninei plasmatice.

Efectul antihipertensiv al prezosinului se explică însă și prin vasodilatație periferică directă, mai exprimată însă pe sectorul venos. Acțiunea se exercită prin inhibarea fosfodiesterazei din musculatura vasculară și acumulare de AMP ciclic. Acesta inactivează miozinkinaza, reduce fosforilarea miozinei și produce relaxarea musculaturii netede vasculare. Pierderea tonusului de la nivelul arterelor (arteriolodilatație) și de la nivelul sistemului venos (venodilatație cu „*pooling*" venos) explică hipotensiunea ortostatică, uneori severă, pînă la sincopă, care poate apărea la prima administrare a drogului („hipotensiune de primă doză"). Fenomenul poate fi evitat prin administrarea primei doze în cantități mici: 0,5—1/mg seara, cu suspendarea diureticelor cel puțin cu 1—2 zile înainte de administrarea preparatului. La nivelul miocardului, inhibarea fosfodiesterazei și acumularea de guanozinmonofosfat (GMP) conduce la

Scanned with OKEN Scanner

modularea răspunsului celulei miocardice, la stimularea baroreceptorilor adrenergici. Prazosinul reduce în mică măsură frecvența cordului.

Prazosinul este activ pe cale orală în doză medie de 5—10 mg/24 ore (tablete de 1—2 și 5 mg), în formele severe fiind necesare doze mai mari 20—30 mg/24 ore. Maximum de acțiune este la 3 ore de la administrare. Drogul este la fel de activ ca și metildopa și acțiunea este potențată sinergic de administrarea concomitentă a unui diuretic și/sau de beta-



Prazosinul inhibă receptorul α_1 postsinaptic dar nu și receptorul α_2 presinaptic

Fig. 6 — Mecanismul de acțiune al prazosinului.

blocant. Se poate utiliza și la hipertensivi cu insuficiență renală. În afara folosirii sale ca antihipertensiv, prazosinul, prin efectul venodilatator (scade presarcina) și arteriolodilatator (scade postsarcina) se utilizează în tratamentul insuficienței cardiace congestive severe. Exercitîndu-și acțiunea simpatolitică la nivelul coronarelor, poate fi utilizat în HTA asociată cu angină vasospastică.

Ca reacții adverse, în afară de hipotensiunea la prima doză, se notează: hipotensiune posturală persistentă, ameteli, slăbiciune, oboseală, cefalee și, mai rar, sedare, uscăciunea gurii și impotență. Prin creșterea volumului plasmatic și retenția crescută de lichide pe care o determină, impune asocierea cu un diuretic.

Preparatele înrudite, trimazosin, terazosin, sînt mai rar însoțite de „hipotensiune de primă doză". Ele sînt în curs de introducere pe scară largă în tratamentul HTA.

O acțiune asemănătoare prazosinului este indoramina (Wydora), care realizează o blocadă selectivă și competitivă postsinaptică a alfa-1-receptorilor adrenergici. Ea produce o vasodilatație efectivă, cu scăderea rezistenței totale periferice și ameliorarea parametrilor hemodinamici (normalizarea unei postsarcini crescute și creșterea debitului cardiac și a fluxului coronarian fără sporirea importantă a consumului miocardic de O_2 și fără efect inotrop pozitiv). Totodată, ca și alți alfa-1-blocanți, indoramina ameliorează valorile lipidelor sanguine. Folosirea sa în prima treaptă a tratamentului ca monoterapie, cît și posibilitatea unei tahifilaxii formează în prezent obiectul unor studii clinice.

Scanned with OKEN Scanner

Tratamentul se începe cu 25 mg×2/zi, crescîndu-se, cînd este necesar cu cîte 25 mg la interval de 2 săptămîni, fără să se depășească doza maximă pe zi de 200 mg.

Urapidilul (Ebrantil), introdus în tratamentul HTA în 1981, își exercită acțiunea prin:

— stimularea alfa-2-receptorilor adrenergici centrali din jurul nucleului tractului solitar, urmată de deprimarea centrului medular;

— agonist cu alfa-2-receptorii presinaptici (asemănător clonidinei) și blocant neselectiv al alfa-receptorilor postsinaptici; efectul pe alfa-1-receptorii postsinaptici este de 33 ori mai mare decît pe alfa-2-receptorii, predominînd deci efectul de „tip prazosin" (vasodilatația); are efect antihistaminic, pe receptorii de tip H 1.

Urapidilul reduce tonusul simpatic, rezistența vasculară periferică, fără să crească compensator activitatea cardiacă, astfel că nu produce tahicardie și nu modifică activitatea reninei plasmatice. Se utilizează în administrare orală, în preparate retard, capsule a 30 mg, în doze de 30—90 mg/24 ore, în priză unică, matinală sau de 2—3 ori/zi, în cazul de HTA severă, rezistentă la tratamentul aplicat (12).

Este eficient în urgențele hipertensive în administrare intravenoasă sau în perfuzie (fiole de 25 și 50 mg). Se administrează, la început, 20—25 mg i.v. în bolus, efectul de scădere a TA apărînd în 5 minute, efectul maxim fiind la 40 de minute. La nevoie se poate repeta administrarea în bolus de 2—3 ori, la intervale de 45—60 minute. După obținerea valorilor TA dorite, se poate continua cu o perfuzie în ritm de 0,15 mg/minut, timp de 24—36 ore. Administrarea i.v. poate fi folosită și în anesteziologie, pentru inducerea hipotensiunii arteriale, mai ales în chirurgia coronariană.

Prin vasodilatația ce reduce postsarcina, urapidilul poate fi folosit și în tratamentul insuficienței cardiace (9, 12). Întrucît nu afectează metabolismele, poate fi folosit la bolnavii cu riscuri cardiovasculare metabolice (hiperlipoproteinemie, diabet, gută).

O nouă clasă de medicamente antihipertensive este în prezent în prespectivă de afirmare. Este vorba de medicamente *blocante* (inhibante) *ale receptorilor serotoninici* de la nivelul musculaturii netede arteriolare. Produc o scădere a rezistenței periferice totale fără modificări în volumul și ritmul cardiac. Se sugerează deci posibilitatea unui rol al serotoninei în patogeneza hipertensiunii arteriale. Cercetări experimentale evidențiază o acțiune de inhibiție alfa-adrenergică sau, cel puțin, o interacțiune a serotoninei cu sistemul nervos adrenergic.

2. *Antagoniști ai beta-receptorilor (Beta-blocante).* Beta-receptorii adrenergici, la fel ca și alfa-receptorii, se subdivid în două grupuri: beta-1-receptori, care domină la nivelul cordului (unde epinefrina și norepinefrina au efect inotrop și cronotrop pozitiv) și beta-2-receptori, predominant la nivelul bronhiilor și musculaturii netede vasculare, producînd relaxarea fibrelor netede musculare și vasodilatație.

Substanțe cu acțiune inhibitorie (blocanți beta-adrenergici) au fost produse pentru fiecare din aceste subgrupuri de receptori.

La început, beta-blocanții folosiți și în tratamentul HTA, descoperiți de Blanck (blocați ai beta-1- și ai beta-2-receptori) au fost nese-

Scanned with OKEN Scanner

lectivi, producînd blocarea acţiunii cardiovasculare a epinefrinei şi norepinefrinei şi a efectelor asupra bronhiilor şi vaselor periferice, ducînd la spasm bronşic şi vasoconstricţie periferică. Ulterior au fost introduşi în terapeutică beta-blocanţi selectivi, în special pentru receptorii beta-1- (cardioselectivitate), dar şi aceştia pot, dar într-o mai mică măsură, duce la bronhoconstricţie la pacienţii cu reactivitate bronşică exagerată. Unele beta-blocante, din cauza asemănării moleculei lor cu cea a catecolaminelor, posedă concomitent şi o activitate agonistă — de stimulare a beta-receptorilor adrenergici, numită activitate simpaticomimetică întrinsecă (ASI).

Beta-blocanţii cu ASI acţionează stimulator, deci ca agonişti, în caz de activitate simpatică de repaus redusă, ca agonişti parţiali, dar şi ca antagonişti parţiali cînd activitatea simpatică creşte şi numai ca antagonişti cînd activitatea simpatică este mare.

În raport cu cardioselectivitatea şi cu ASI, beta-blocanţi se împart în 4 grupe:

— fără cardioselectivitate şi fără ASI, de tip propranolol;
— fără cardioselectivitate, dar cu ASI, cum este pindololul;
— cu cardioselectivitate şi cu ASI, cum este acebutololul;
— cu cardioselectivitate şi fără ASI, cum este atenololul.

Profilul hemodinamic al beta-blocantelor este dependent de ASI. Beta-blocanţii fără ASI scad TA datorită unei reduceri marcate a debitului cardiac; la început, scăderea este modestă şi abia după o administrare mai îndelungată, se obţine scăderea evidentă a TA, adesea chiar cu doze inferioare dozei iniţiale.

Beta-blocanţii cu ASI redusă scad TA prin reducerea debitului cardiac modificînd puţin RTP, pe cînd la cei cu ASI mare (exemplu: pindololul), scăderea TA se realizează prin scăderea RTP, debitul cardiac putînd uneori chiar creşte puţin.

Aceste diferenţe hemodinamice ar permite după unii o administrare diferenţiată în tratamentul HTA: în stadiul iniţial al HTA esenţiale, în care debitul cardiac este mai întîi crescut (RTP crescînd mai tardiv), este mai utilă administrarea unui blocant cu cardioselectivitate, dar fără ASI, pe cînd în stadiul cronic, mai înaintat, este mai eficace un beta-blocant cu ASI marcată. Aceasta scade RTP fără să diminueze debitul cardiac şi are o acţiune inotrop negativă mai mică, astfel că riscul agravării unei afecţiuni vasculare obstructive, periferice, concomitente este mai redus.

O altă diferenţiere între beta-blocante este prezenţa sau absenţa activităţii de stabilizare a membranei (de reducere a activităţii electrice a membranei celulare) sau acţiunea anestezică locală. Acest efect „quinidine-like" este folosit în tratamentul aritmiilor, dar el nu pare a avea semnificaţie în acţiunea hipotensoare în dozele obişnuite. Acţiunea este mai degrabă anestezică şi preparatele lipsite de această proprietate (timolol, sotalol, nadolol, stenolol) pot fi utilizate în preparate de uz oftalmologic în tratamentul glaucomului.

Blocanţii receptorilor beta-1 (cardioselectivi) se pot administra cu prudenţă şi bolnavilor cu tendinţă de astm şi prin lipsa blocadei beta-2-receptorilor vasculari periferici, produc un mai mic grad de vasoconstricţie în prezenţa adrenalinei. Această cardioselectivitate nu este specifică, ci relativă. De asemenea, ei blochează în grad mai mic mobilizarea glucozei

Scanned with OKEN Scanner

(se preferă deci în tratamentul HTA la diabetici cu risc de hipoglicemie — acebutolol, atenolol, metoprolol).

Beta-blocantele sînt metabolizate la nivelul ficatului în procente variabile la trecerile succesive prin ficat (propranololul este degradat foarte repede, atenololul este puțin degradat de către ficat).

Beta-blocantele care penetrează în sistemul nervos central produc reacții adverse ca somnolență, vise terifiante (propranolol, metoprolol, oxprenolol, timolol).

Farmacocinetică. Timpul de înjumătățire variază de la 2—3 ore pînă la peste 24 ore. Există forme de beta-blocante cu acțiune prelungită (metoprolol, propranolol). Diferența în absorbție intestinală, în *„first-pass"* efectul hepatic, în metabolism și în cuplarea cu proteinele explică larga variație în dozajul optim ale diverselor beta-blocante.

Mecanismul prin care beta-blocantele scad TA este încă incomplet elucidat. Prin blocarea activității receptorilor beta-adrenergici se produce cardiodepresie, efect asupra sistemului nervos central, scăderea activității reninei plasmatice (majoritatea beta-blocantelor) și acțiune asupra circulației periferice. Au fost postulate mai multe mecanisme pentru acțiunea antihipertensivă a beta-blocantelor: reducerea debitului cardiac, reajustarea fluxului sanguin, reajustarea baroreceptorilor, modificarea reflexelor de hiperpresiune din partea inimii, reducerea activității reninei plasmatice, modificări în biosinteza catecolaminelor, inhibarea beta-receptorilor presinaptici, acțiune centrală a unui metabolit activ al beta-blocantelor etc.

În principal, accentul este pus pe scăderea debitului cardiac, pe acțiunea antireninică și pe acțiunea „quinidine-like". Prin efectul lor antireninic, tratamentul cu beta-blocante ar fi indicat în HTA cu hiperreninism și neindicat în cazurile cu hiporeninism. Uneori, în cazuri cu hiporeninism, propranololul poate induce hipertensiune paradoxală (2). Dar nu în toate cazurile se observă un paralelism între nivelul plasmatic al reninei, dozele de propranolol și gradul scăderii TA.

În tabelul VI sînt prezentate principalele beta-blocante utilizate în practica medicală.

Activitatea farmacodinamică a beta-blocantelor poate fi determinată prin: 1) reducerea tahicardiei la efort; 2) atenuarea tahicardiei izoprenalinice; prima este corelată cu doza și este similară pentru toate beta-blocantele, iar a doua, este dependentă de proprietățile specifice ale drogului, beta-blocantele cu funcție cardioselectivă fiind mai active în a contracara efectele cardiace ale catecolaminelor infuzate.

Acțiunea beta-blocantă se manifestă prin scăderea activității organelor și țesuturilor cu inervație beta-adrenergică și prin evidențierea acțiunii catecolaminelor asupra alfa-receptorilor; astfel se produce bradicardie, scăderea forței de contracție a miocardului, bronhoconstricție, hiperperistaltism gastrointestinal etc. Ca efecte metabolice inhibă glicogenoliza, lipoliza și hiperlipemia induse de izoproterenol, accentuează hipoglicemia indusă de insulină, marcîndu-i în același timp aspectul clinic (lipsa tahicardiei, a transpirației etc), și nu influențează glicemia bazală. Nu există date concludente privind acțiunea asupra fătului și femeii gravide (ar produce întîrzieri în dezvoltarea intrauterină a fătului, hipoglicemie, bradicardie și tulburări respiratorii neonatale). Se reco-

Scanned with OKEN Scanner

mandă totuşi ca la gravide să fie administrate numai în cazuri bine justificate.

Ca reacţii adverse se notează:

— bradicardii extreme, bloc A—V, insuficienţă cardiacă; bronhoconstricţie; hipoglicemie „mascată"; creşterea trigliceridelor serice; răcirea extremităţilor; sindrom Raynaud (datorită vasoconstricţiei); greţuri, diaree, constipaţie; cefalee, ameţeli, coşmaruri, vise terifiante, depresie; parestezii; erupţii cutanate; slăbiciune, apatie, oboseală, somnolenţă.

Tabelul V.

Principalele beta-blocante utilizate în terapia HTA

Medicament	Nume comercial	Cardioselectiv	ASM	ASI	HDL	LDL	Cale eliminare	Durată acţiune/ore	Doză/tb	Doză/zi
Acebutolol	Sectral	⊕	⊕	⊕						
Alprenolol	Aptine	0	++	+						
Atenolol		+	0	0	↓	↓	Renal 45% Fecal 55%	24	100	50—100
Metoprolol	Lopressor	+	0	+	↓	↑	Hepatic	13—19	100	100—400
Nadolol	Solgol	0	0	0	↓	↓	Renal 20% Fecal 70%	17—24		80—320
Oxprenolol	Trasicor	0	++	+	↓	↓	Hepatic	20—40		60—470
Pindolol	Visken	0	0	+++	↑	↓	Renal 40% Hepatic 60%	24	5	10— 45
Propranolol	Inderal	0	0	++	↓	↓	Hepatic	8—12	10, 40, 160	80—320
Sotalol	Sotacor	0	0	0						
Timolol	Blocadren	0	0	0	?	?	Hepatic 80% Renal 20%	12	10	10— 50

Interacţionează cardiodepresiv cu guanetidina şi accentuează tulburările de conducere A—V cu verapamilul.

Contraindicaţii: insuficienţa cardiacă manifestă (în caz de necesitate se asociază cardiotonice), bradicardii severe, bloc A—V gr. II şi III, bloc de ramură bifascicular, afecţiuni bronşice obstructive (astm, bronşită spastică etc.).

Scanned with OKEN Scanner

Propranololul (Inderal), beta-blocant noncardioselectiv, este cel mai larg și de mai multă vreme utilizat beta-blocant în tratamentul HTA esențiale, în care a fost propus adesea ca monoterapie în prima treaptă de tratament. Se administrează oral în doze fracționate de 3 ori pe zi, la 8 ore interval; preparatele retard se administrează într-o singură priză.

Se absoarbe aproape complet din intestin în aproximativ 30 minute și circulă, în peste 50% din cazuri legat de proteine. Nivelul maxim plasmatic este atins la 1—2 ore și are timp de înjumătățire de 3—4 ore. Se elimină prin urină.

Dozele zilnice eficiente se obțin prin administrare de cantități crescînde, începînd cu 3×10 mg și ajungînd, în mod obișnuit, la doze de 80—240 mg/zi. Rezultate mai bune se obțin la persoanele tinere și mai slabe, decît la persoanele în vîrstă. La monoterapie, în doze de 80—480 mg/zi propranololul poate controla numai 50% din bolnavii cu HTA esențială moderată.

Pe lîngă reacțiile adverse, anterior semnalate, după administrarea propranololului se pot observa, relativ rar sau întîmplător, modificări hematologice (agranulocitoză, purpură trombocitopenică), febră, alopecie reversibilă, creșterea ureei sanguine, a acidului uric și a volumului lichidului extracelular.

După tratament cronic cu propranolol, s-a observat scăderea HDL-colesterolului și o creștere nesemnificativă a trigliceridelor. Acest fapt atrage atenția asupra necesității de a controla spectrul lipidic al hipertensivilor supuși tratamentului și a judeca avantajele și dezavantajele acestui tratament.

Beta-blocantele scad presiunea intraoculară și la întreruperea tratamentului, se pot produce creșteri ale acesteia (periculoasă în glaucom). La pacienții cu angină pectorală, la întreruperea bruscă a tratamentului cu propranolol, se observă, uneori, o exacerbare a anginei pectorale și în rare cazuri, infarct miocardic. De aceea, nu se recomandă întreruperea bruscă a medicamentului, în special după cure de tratament prelungite și cu doze medii-mari, ci reducerea treptată a dozelor. Dacă angina pectorală a reapărut, se recomandă reluarea tratamentului cu propranolol în dozele anterioare.

Propranololul are astăzi utilizări terapeutice relativ largi: tremor muscular, hipertiroidism, aritmii cu sau fără cardiopatie ischemică, diverse forme de cardiopatie ischemică, inclusiv pentru limitarea necrozei miocardice și în prevenția reinfarctului etc.

Sotalolul (Sotacor) are efecte și indicații asemănătoare cu ale propranololului și este uneori mai bine tolerat.

În afara propranololului, se mai folosesc în tratamentul HTA esențiale și alte beta-blocante noncardioselective.

Nadololul (Solgol) are avantajul că nu determină creșterea trigliceridelor serice și se administrează într-o singură priză pe zi.

Timololul (Blocadren), beta-blocant clinic bine tolerat în doze de 10—40 mg/zi, în două prize, are efect hipotensiv relativ bun în 2/3 din cazurile de HTA esențială medie; are de asemenea efect de scăderea netă a hipertensiunii intraoculare fiind indicat și în glaucom. Nadololul și timololul sînt mai puțin hiposolubile decît propranololul și astfel produc

Scanned with OKEN Scanner

puține reacții adverse din partea sistemului nervos central (astenie, oboseală, somnolență).

Unele beta-blocante, ca alprenololul, oxprenololul și pindololul, sînt noncardioselective și au acțiune simpatică intrinsecă.

Alprenololul (Aprin, Gubernal, Betacard) este un beta-blocant mai slab și cu durată mai scurtă de acțiune decît propranololul, dar cu o toleranță mai bună. Utilizarea sa în tratamentul HTA esențiale este limitată.

Oxprenololul (Trasicor), prin activitatea sa simpatică intrinsecă, scade riscul insuficienței cardiace, a bronhospasmului și a tulburărilor circulatorii periferice. Se găsește sub formă de comprimate de 40 mg și 80 mg și, sub formă retard, comprimate de 160 mg. Este indicat în HTA esențială, în doze de 40 pînă la 360 mg/zi, în 3 prize pe zi (forma retard, o priză pe zi și chiar la două zile). Se poate asocia cu un diuretic, ca de exemplu oxprenolol 80 mg și clortalidonă 10 mg/comprimat. Indicația majoră o constituie HTA esențială asociată cu angina pectorală.

Oxprenololul este un beta-blocant bine tolerat, cu puține reacții adverse. Nu se administrează în timpul gravidității și al alăptării (risc fetal) decît în cazuri bine justificate.

Pindololul (Visken) este beta-blocantul cu cea mai mare activitate simpatică intrinsecă. Are un efect beta-blocant puternic (raport 6/1 față de propranolol). Nu produce bradicardie, ci, dimpotrivă, ușoară tahicardie, datorită acțiunii lui simpatice. Se absoarbe bine din intestin (92%), circulă legat de albumine (în 57%), atinge maximum de acțiune în 50—90 de minute, are timp de înjumătățire de 3,6—8 ore, durata acțiunii prelungindu-se la peste 24 de ore. Se elimină pe cale hepatică (60%) și renală (40%). Unul din metaboliți (mepindololul) pare să fie de 3 pînă la 5 ori mai activ decît pindololul. Se administrează ca antihipertensiv în doze de 10—45 mg/zi în 1—2 prize pe zi. Se poate asocia cu diuretice ca, de exemplu, în preparatul Viskaldix (pindolol 10 mg, clopamid 5 mg).

Betablocante cardioselective cu acțiune blocantă asupra receptorilor beta-1 situați la nivelul cordului, mai des folosite sînt:

Atenololul (Tenormin), în doze de 50 pînă la 300 mg/zi, are acțiune hipotensoare relativ rapidă (în aproximativ 3 zile). Durata lungă de acțiune (peste 24 ore) permite administrarea într-o singură doză/zi. Deși este un blocant beta-1 selectiv, nu se administrează decît cu prudență în afecțiuni bronhospastice. La hipertensivi cu angină pectorală, întreruperea bruscă a tratamentului cu atenolol poate agrava evoluția anginei pectorale și favoriza apariția infarctului miocardic. Efectele negative asupra metabolismului glucidic, lipidic și al balanței hidrice sînt comune cu ale celorlalte beta-blocante. Fiind intens hidrofilic și puțin lipofilic, nu pătrunde la nivelul sistemului nervos central și deci nu produce tulburări ale somnului. Se asociază deseori, cu un diuretic ca, de exemplu, preparatul Tonoretic (atenolol 50 mg sau 100 mg+clortalidonă 25 mg/tabletă). Atenololul se elimină predominant pe cale renală, motiv pentru care dozele trebuie corelate cu funcția renală.

Metoprololul (Lopresor, Beloc, Betaloc) are acțiune beta-blocantă, beta-1 selectivă cu efect antihipertensiv în doze de 100 pînă la 300 mg/zi. Durata acțiunii este în medie de 13 pînă la 19 ore.

Scanned with OKEN Scanner

Este contraindicat la pacienţii cu frecvenţă sub 45/minut, blocuri atrioventriculare (PQ≥0,24 sec., gr. I, gr. II şi III) presiune sistolică sub 100 mmHg şi insuficienţă cardiacă evidentă. Este indicat în hipertensiuni arteriale medii, severe, şi mai ales în cele asociate cu cardiopatia ischemică şi/sau aritmii. Unele observaţii semnalează că metoprololul ar produce creşterea LDL-colesterolului şi scăderea HDL-colesterolului. Există însă şi date care atestă efectul favorabil al metoprololului asupra morbidităţii şi mortalităţii prin infarct miocardic.

3. *Antagonişti ai alfa- şi beta-receptorilor adrenergici:* **Labetalolul** (Albetol, Trandate) ocupă un loc special printre medicamentele beta-blocante; el îşi exercită acţiunea hipertensivă prin:

— blocarea neselectivă a receptorilor beta-adrenergici;

— blocarea selectivă a receptorilor alfa-postsinaptici, menţinînd inhibiţia locală norepinefrinică în lipsa blocării receptorilor alfa-2-adrenergici (acţiune similară cu a prazosinului);

— acţiune agonistă selectivă pe receptorii beta-2 care mediază vasodilataţia, acţiune de mică intensitate, suficientă însă pentru a nu reduce semnificativ ritmul cardiac.

Prin aceste mecanisme se realizează scăderea rezistenţei vasculare periferice şi a debitului cardiac.

Labetalolul, antihipertensiv bun, cu rezultate satisfăcătoare în peste 85% din cazuri, poate fi întrebuinţat ca monoterapie în HTA uşoare şi medii, dar şi asociat cu alte medicamente mai ales diuretice, în toate formele de HTA.

Datorită acţiunii sale rapide, în administrare i.v., labetalolul se utilizează în urgenţele hipertensive, mai ales în cele determinate de descărcări de catecolamine. Intravenos se utilizează iniţial 20 mg în bolus, care se repetă la interval de 10 minute, pînă la scăderea TA, apoi se trece la administrarea lui pe cale orală (12).

Dozele orale terapeutice variază între 200 şi 1 800 în medie 400—500 mg/zi, administrate în tablete de 100 mg.

Se absoarbe bine în intestin; durata acţiunii este de circa 8 ore; este destul de bine tolerat, cu puţine reacţii adverse.

Bevantololul. Drog similar labetalolului este un antagonist specific al beta-1-receptorilor, posedînd o activitate slabă de blocare şi a alfa-1-receptorilor. Produce scăderea TA, inclusiv a celei matinale, creşte HDL-colesterolul şi LDL-colesterolul, influenţează favorabil ischemia miocardului şi tulburările de ritm şi poate fi utilizat în insuficienţa renală. Are acţiune prelungită. Reacţii adverse sînt puţine, de obicei de natură digestivă.

Se administrează în tablete de 150 mg — o dată sau de două ori pe zi. Are indicaţii în HTA şi în cardiopatia ischemică, în concordanţă cu particularităţile de acţiune.

Celiprololul, un nou beta-1-blocant selectiv, cu activitate beta-2 agonistă produce prin relaxarea musculaturii netede o dilataţie atît a arterelor cît şi a venelor, avînd ca urmare o ameliorare, atît în repaus, cît şi la solicitări, a hemodinamicii, cu creşterea indexului cardiac şi a fracţiei de ejecţie a ventriculului stîng. El nu afectează funcţia de pompă a

Scanned with OKEN Scanner

ventriculului stîng, iar datorită vasodilatației periferice, împiedică creșterea presiunii de umplere a ventriculului stîng și duce la o economisire a consumului miocardic de oxigen, avînd prin aceasta și o acțiune antianginoasă. Nu influențează negativ metabolismul lipidic; se administrează în doze de 200—600 mg/zi.

3. Antihipertensive prin acțiune vasodilatatoare periferică

Întrucît creșterea rezistenței periferice totale reprezintă modificarea hemodinamică principală a HTA în general și este prezentă în HTA stabilă, în toate cazurile, indiferent de etiologie, realizarea unei vasodilatații periferice generale reprezintă un obiectiv bine definit al tratamentului antihipertensiv. Alături de substanțele blocante ale sistemului adrenergic care scad tonusul vascular, vasodilatatoarele periferice directe sînt din ce în ce mai mult utilizate în tratamentul HTA.

Sediul acțiunii vasodilatatoarelor poate fi sistemul arteriolar (vasele de rezistență), arterele mari și/sau patul vascular nearteriolar (capilar și venular — vasele de capacitanță). Mecanismul de producere al vasodilatației este complex. Unele substanțe inhibă fosfodiesteraza din musculatura netedă vasculară, urmată de acumularea de AMP ciclic — care inactivează miozinkinaza și astfel relaxează musculatura netedă vasculară (prazosinul, minoxidilul, prostaglandinele, diazoxidul, teofilina, papaverina). Alte substanțe produc vasodilatația prin modificări în activitatea ATP-azelor din pompele electrolitice ale canalelor rapide (de Na^+ și K^+) și/sau ale canalelor lente (de Ca^{++}) — (hidralazina, diazoxid, minoxidil — respectiv blocantele canalelor lente de calciu). Un alt mecanism asociat, evident mai ales în cazul prazosinului, este blocarea selectivă a alfa-1-receptorilor adrenergici postsinaptici. Lăsînd liberi alfa-2-receptorii adrenergici presinaptici — nu se întrerupe ansa de *feed-back* scurt negativ, norepinefrinică, realizată prin stimularea acestora. Acesta este mecanismul de vasodilatație întîlnit deseori la alfa-blocantele selective postsinaptice.

Grupul substanțelor vasodilatatoare este destul de heterogen și realizarea efectului antihipertensiv se face prin variate mecanisme. În principal, ele scad rezistența totală periferică și, prin relaxarea tonusului venos, scad întoarcerea venoasă spre inimă și, crescînd *poolingul* în vasele de capacitanță, reduc debitul cardiac. Ca răspuns la hipotensiunea arterială indusă, se produce stimularea reflexă a inimii și vaselor — dacă mecanismele baroreceptorilor rămîn intacte. Astfel, venodilatația care apare, este depășită de reflexele constrictoare pe vasele de mare capacitanță și debitul cardiac nu scade. Vasodilatatoarele pot stimula activitatea inimii crescîndu-i frecvența, contractilitatea și metabolismul (aceste fenomene explică de ce vasodilatatoarele uzuale nu au fost folosite singure sau în asociere cu diuretice la hipertensivi cu reflexe cardiovasculare intacte).

Vasodilatatoarele și componentele lor adrenolitice produc o retenție de lichide ca răspuns la vasodilatație și hipotensiune. Pe măsură ce presiunea capilară hidrostatică scade, lichidele din spațiile extravasculare pătrund intravascular. Prin aceasta, volumul intravascular crește și atenuează efectul hipotensiunii produse, explicîndu-se astfel fenomenul

Scanned with OKEN Scanner

de „pseudotoleranță". În plus, reducerea presiunii de perfuzie renală stimulează retenția de apă și sare. Ca urmare, volumul sanguin crește, presiunea revine la valorile dinaintea tratamentului, fapt ce explică „pseudorezistența" și necesitatea — pentru doze mai mari — a asocierii tratamentului diuretic.

Grupele și substanțele vasodilatatoare cunoscute pînă în prezent sînt: hidrazinoftalazine (hidralazina), hidrazinopipiridazine (hidrocarbazina), benzotiodiazine (diazoxidul), chinazolinpiperazine (prazosinul), nitrați și derivați nitrosil (nitroglicerina, derivați nitrați, nitroprusiatul de sodiu), minoxidilul, derivați ai acidului picolinic (încă în studiu), guancidina (efecte toxice), morfolinosidnoniminele (molsidomina), analogi sintetici ai prostaglandinelor E și A, polipeptide vasodilatatoare (încă în studiu). La acestea, ca vasodilatatoare, se adaugă blocantele canalelor lente de calciu (nifedipina, verapamilul și diltiazemul).

În studiu sînt antagoniștii sintetici ai prostaglandinelor și polipeptidelor vasoactive.

Hidralazina (Apresolina, Apressin) este unul dintre vasodilatatoarele cele mai vechi, dar care și-a păstrat actualitatea. Medicamentul are afinitate deosebită pentru peretele arteriolar și reduce rezistența vasculară periferică cu pînă la 75%. Acțiunea vasodilatatoare se produce prin stimularea Na^+, K^+ — ATP-azei membranare cu creșterea AMPc intracelular și prin inhibiția dopamin-beta-hidroxilazei. Scăderea TA stimulează reflexul baroreceptor și, prin creșterea descărcărilor simpatice, produce tahicardie, creșterea debitului cardiac și a activității reninei plasmatice. Vasodilatația hidralazinică interesează, cu precădere, teritoriile coronarian, cerebral, splanhnic și renal. Există tendința de retenție hidrosalină.

Hidralazina se absoarbe bine în intestin și în circulație se găsește legată în proporție de 80—85% de albumine. Efectul hipotensor începe la 30 minute de la administrare, este maxim la două ore și durează 4—8 ore după administrarea orală; după administrarea i.v., efectul apare la 15 min, este maxim la 20—40 min și durează 3—8 ore. Metabolizarea se face în ficat, prin acetilare, iar eliminarea preferențială este prin urină (80%). Acetilarea hidralazinei în ficat depinde de activitatea, genetic determinată, a N-acetil transferazei polimorfe, putînd exista subiecți rapid sau lent acetilanți. La lent acetilanți, răspunsul terapeutic se obține la doze relativ mai mici, în schimb, posibilitatea apariției de anticorpi antinucleari este mai mare — explicînd apariția unui sindrom lupic („lupus hidralazinic") cu particularități relativ specifice.

Tratamentul antihipertensiv începe cu doze mici de hidralazină (40—60 mg/zi) care se cresc progresiv, în funcție de rezultat, pînă la 200—400 mg/zi. Dozele de peste 200 mg/zi, dau mai frecvent lupus hidralazinic. Se administrează la 6—8 ore interval, chiar și la 12 ore.

Efectul clinic hipertensor este relativ slab, dacă hidralazina se administrează singură. La doze bine tolerate efectul antihipertensiv este relativ mic și se însoțește constant de tahicardie, retenție de apă și sare și creșterea activității reninei plasmatice. De aceea, se recurge de regulă la asocierea hidralazinei cu un diuretic și un drog care să micșoreze hiperreactivitatea simpatică (reserpină, beta-blocant).

Scanned with OKEN Scanner

Hidralazina este indicată practic numai ca medicament de asociere în hipertensiuni moderate sau severe, care nu au răspuns satisfăcător la tratamentul cu diuretice + beta-blocante sau inhibitori adrenergici (reserpina, clonidina, alfa-metildopa). Sub formă injectabilă i.v. poate fi folosită în urgențele hipertensive în lipsa altor droguri mai eficace.

Reacțiile adverse sînt, unele, legate de hiperreactivitatea simpatică: congestie nezală, cefalee, valuri de căldură, amețeli și palpitații; pot apărea modificări ECG de tip ischemic, precum și crize anginoase. Alte reacții adverse ce pot apărea sînt: erupții cutanate, febră medicamentoasă, neuropatii periferice prin deficit de vitamină B_6 și mult mai rar, psihoze și depresie medulară.

La doze mai mari de 200—400 mg/zi, în tratament cronic, în 12% din cazuri, poate apărea lupusul hidralazinic. În aceste cazuri se recomandă întreruperea tratamentului cu hidralazină și eventual instituirea imunoterapiei modulatoare (corticosteroizi), deși lupusul hidralazinic nu se însoțește de determinări renale. Sindromul lupic este în atare condiții, reversibil.

Hidralazina se găsește sub formă de comprimate de 10, 50 și 100 mg. Este contraindicată la ulceroși (mai ales în asociere cu reserpina).

Există și preparate în combinație fixă cu diuretice, beta-blocante sau reserpină, dar de utilizare mai restrînsă.

Dihidralazina (Hipopresol, Nepresol, Depresan). Efectele antihipertensive, ca și cele secundare, mecanismul de acțiune și indicațiile sînt asemănătoare cu ale hidralazinei, dar dozele necesare pentru obținerea aceluiași efect terapeutic sînt, în medie, cu 25% mai mici.

Se găsește sub formă de comprimate a 25 mg și se utilizează în doze de 25—200 mg/zi. La asocierea cu alte substanțe trebuie să se aibă în vedere necesarul de substanțe pentru a combate efectele hiperreactivității simpatice: la propranolol, raportul cu hidralazina trebuie să fie de 1,6/1,0 — la 100 mg hidralazină pe zi — 160 mg propranolol — iar la asocierea cu rezerpina, aceasta să nu depășească 0,20 mg/zi (de exemplu Hipazina sau Adelphanul au 10 mg hidralazină și 0,1 mg reserpină).

Diazoxidul (Hyperstat, Eudemine, Hypertonalum, Proglycem) este un vasodilatator predominant arteriolar, acționînd prin creșterea AMPc intercelular și blocarea canalelor lente de calciu.

Scăderea TA este netă, după administrarea intravenoasă, chiar pînă la 100 mmHg; prin activarea baroreceptorilor, diazoxidul produce, în mod reflex, tahicardie, creșterea debitului cardiac, a volumului sistolic și a activității reninei plasmatice. Pare să nu aibă acțiune directă asupra cordului. Drogul nu modifică fluxul sanguin regional, dar crește debitul coronarian prin creșterea debitului cardiac și scade și apoi crește fluxul plasmatic renal; prin acțiunea tubulară directă, produce retenție de apă și sare, avînd drept urmare creșterea volumului plasmatic și apariția de edeme.

Produce creșterea glicemiei prin inhibiția secreției de insulină, a glicogenosintezei hepatice și scăderea consumului periferic de glucoză. Din acest motiv este utilizat în sindroame hipoglicemice, mai ales la copii.

Principala indicație a diazoxidului o constituie urgențele hipertensive — crizele hipertensive simple și encefalopatia hipertensivă. Numai

Scanned with OKEN Scanner

în cazuri excepționale este întrebuințat și pentru tratament de scurtă durată (*per os* sau i.v.) în HTA severe, rezistente la altă medicație.

Doza obișnuită, pentru administrare strict i.v. (în circa 30 secunde) este de 300 mg, putînd fi repetată, după 30 minute, dacă scăderea TA nu a fost satisfăcătoare. Efectul apare la un minut (uneori chiar în timpul injectării, dacă aceasta se face rapid), este maximum la 2—3 min și durează 4—18 ore. După administrare este necesar ca pacienții să rămînă 1/2 ore în decubit, cu observarea valorilor TA. Timpul cît persistă diazoxidul în sînge este de 3 ori mai mare decît durata efectului. De aceea, la administrări repetate și dese se pot atinge niveluri plasmatice toxice, mai ales cînd există un grad de insuficiență renală (calea de eliminare a drogului). Se recomandă ca, în caz de asociere a diazoxidului la alte substanțe antihipertensive, acestea să fie administrate pe cale orală, cît mai repede, astfel încît să nu fie necesară administrarea repetată a diazoxidului; uneori pot apărea efecte aditive.

Diazoxidul este contraindicat în crizele hipertensive din feocromocitom, în anevrismul disecant al aortei, în infarctul miocardic; administrarea sa va fi evitată în hemoragii cerebrale și edem pulmonar acut și va fi făcută cu extremă prudență în insuficiența renală și diabetul zaharat. Se va evita asocierea cu tiazidice (se poate administra cu furosemid) și difenilhidantoină; se reduc dozele de cumarinice administrate. Utilizarea la femei cu eclampsie și preeclampsie va fi făcută cu mare atenție, din cauza efectului puternic relaxant uterin și a riscului întreruperii travaliului.

Rezultatele obținute după administrarea acută de diazoxid sînt bune în circa 80% din cazuri.

Reacțiile adverse sînt frecvente. Administrarea acută a 1—4 doze produce, în general, grețuri, disconfort abdominal, senzație de căldură, palpitații, cefalee, *rash*, iar rareori, angină pectorală, și chiar infarct miocardic. În administrarea cronică pot apărea hiperglicemie, hiperuricemie, creșterea acizilor grași liberi, retenție hidrosalină. Foarte rar pot apărea: comă hiperglicemică, hiperosmolară, sindroame extrapiramidale, reacții de hipersensibilizare (erupții cutanate, febră, leucopenie și trombocitopenie).

Prazosinul este un alfa-blocant adrenergic periferic postsinaptic. Pe lîngă efectul său vasodilatator direct, blochează receptorii alfa-adrenergici postsinaptici, dilată patul venos și scade sensibilitatea miocardului la stimuli simpatici. Datorită acestui mecanism, prazosinul nu produce tahicardie reflexă.

Un preparat asemănător prazosinului, este trimazosimul, cu efect antihipertensiv în doze de 50—100 mg/zi.

Nitrații se folosesc rar ca medicație antihipertensivă, în mod particular, la hipertensivii cu cardiopatie ischemică (angină pectorală), tratați cu beta-blocante sau antagoniști ai calciului. Efectul lor hipotensiv este destul de slab și de scurtă durată (pînă la 4 ore). Acțiunea de relaxare a musculaturii netede vasculare este mai evidentă pe arterele mari și în teritoriul vascular postarteriolar (vasele de capacitanță), acțiune denumită de „tip nitritic". Această acțiune ar fi produsă de oxidul de azot care s-a dovedit recent a fi mediatorul final al acțiunii nitraților organici.

Scanned with OKEN Scanner

Nitrații „retard" (izosorbiddinitrat, pentaeritrol tetranitrat) constituie adjuvanți ai tratamentului de bază a HTA, în cazul asocierii acesteia cu cardiopatie ischemică.

Nitroprusiatul de sodiu (Nipride, Nipress) este unul dintre cele mai puternice hipotensoare (vezi și subcapitolul „Tratamentul cu vasodilatatoare în insuficiența cardiacă"). Acționează mai ales prin blocarea canalelor lente de calciu și prin acțiune directă asupra mecanismului de contracție — relaxare a fibrei musculare netede, cu precădere pe teritoriul vascular postarteriolar (vasele de capacitanță). Efectul hemodinamic de scădere a presiunii arteriale se asociază cu creșterea moderată a frecvenței cardiace, modificarea nesemnificativă a debitului cardiac, scăderea ușoară a volumului bătaie, micșorarea presiunii venoase centrale și creșterea activității reninei plasmatice. Se administrează exclusiv în perfuzie i.v. Efectul hipotensor se instalează odată cu începutul perfuziei și se menține pe toată durata ei. Imediat după încetarea perfuziei însă, tensiunea arterială începe să crească și, în 5—10 minute, ajunge la valorile de dinaintea tratamentului.

Nitroprusiatul de sodiu este indicat în toate urgențele hipertensive. Se administrează i.v. în perfuzie (în flacon protejat de lumină, în soluție de glucoză 5%, se dizolvă 50 mg nitroprusiat de sodiu), perfuzîndu-se în ritm de 0,5—8 μg/kg/min, sub controlul, din minut în minut, a TA. Perfuzia se continuă pînă la obținerea valorilor TA dorite, dar doza totală nu va depăși 350 mg. În cazul în care pacienții fac tahifilaxie sau sînt rezistenți de la început la acțiunea nitroprusiatului, se recomandă întreruperea imediată a tratamentului.

Tratamentul este contraindicat la pacienți cu hepatopatii severe, nefropatii severe, hipertiroidism, stenoza istmului aortic, atrofie optică ereditară, acidoză metabolică, deficit de vitamina B_{12}.

Reacțiile adverse: grețuri, transpirații, cefalee, neliniște, disconfort abdominal, jenă retrosternală, sînt legate, în mare măsură, de ritmul perfuziei. Ca reacție adversă rară a fost semnalată depresia măduvei osoase. Cazurile mortale au fost înregistrate la acumulări excesive de ioni CN^- — probabil prin deficit genetic. Trebuie acordată o atenție deosebită la persoanele cu rezistență la drog de la începutul administrării sau cu tahifilaxie, din cauza riscului de toxicitate. Ca antidot se recomandă nitritul de amil (inhalații din 2 în 2 min), tiosulfat de Na, 150 mg/kg corp dizolvat în 50 ml apă distilată injectat i.v. în 15 min sau nitrit de Na i.v.

Minoxidilul (Loniten, Lonolox) este un vasodilatator direct, cu acțiune puternică; el crește de 2 ori concentrația intracelulară a AMPc și inhibă sinteza de PGF_2. Efectul hipotensor stimulează în mod reflex activitatea simpatică cu creșterea frecvenței cardiace (risc de angină pectorală), a debitului cardiac și a activității reninei plasmatice.

După administrarea orală unică, minoxidilul este bine absorbit din intestin, efectul hipotensor apare după circa 30 min și durează peste 24 de ore, deși medicamentul dispare din plasmă după 12 ore; se pare că sînt foarte activi metaboliții minoxidilului — care persistă în sînge peste 24 ore. Eliminarea completă din organism se face prin urină în decurs de aproximativ 4 zile.

Scanned with OKEN Scanner

Efectul clinic al minoxidilului este deosebit de puternic, practic neexistînd cazuri de rezistență la drog. El s-a dovedit eficient și în cazurile rezistente la altă medicație hipotensoare. În aceste cazuri „refractare" un scurt tratament cu minoxidil restabilește adesea sensibilitatea față de medicamentele convenționale. Răspunsul terapeutic este constant; nu se observă fenomenul de tahifilaxie. Se administrează *per os*, în doze de 10—40 mg/zi, începîndu-se cu 5 mg (tablete de 5 și 10 mg), la 6—12 ore interval.

Minoxidilul se întrebuințează ca medicament antihipertensiv numai în asociație cu un beta-blocant (propranolol) și/sau cu un diuretic. Asocierea medicamentoasă contracarează activitatea simpatică reflexă și retenția hidrosalină. Retenția de sodiu realizată prin mecanisme multiple (acțiune directă antinatriuretică, la nivelul tubului contort, modificări de flux sanguin medular și stimularea reflexă a sistemului renină-angiotensină-aldosteron) reprezintă una din principalele reacții adverse care apare, de regulă, la pacienții tratați cu minoxidil. Uneori retenția sodată este atît de mare încît necesită doze de furosemid de pînă la 120 mg/zi; ea poate precipita apariția insuficienței cardiace și limita efectul antihipertensiv.

Alte reacții adverse sînt: hipertricoză (apărînd la majoritatea bolnavilor tratați, dar reversibilă la întreruperea drogului), greață, cefalee, uscăciunea gurii, eritem conjunctival, modificări reversibile de ax și amplitudine ale undei T (în 50—60% din cazuri), testul Coombs pozitiv și, rareori, pericardită exsudativă.

Dezavantajele par să fie minore în raport cu eficacitatea minoxidilului, în toate formele severe de HTA, inclusiv în forma malignă și în cea cu insuficiență renală. Este unanim acceptată posibilitatea folosirii minoxidilului ca medicament antihipertensiv în treapta a 4-a de tratament, ca alternativă la guanetidină, dar nu asociat cu ea.

Molsidomina (Corvaton) are efect hipotensor ușor, acționînd predominant pe vasele de capacitanță. Are un bun efect coronarodilatator, motiv pentru care medicamentul s-a impus în special în tratamentul cardiopatiei ischemice.

Se prezintă sub formă de comprimate a 2 mg molsidomină. Se administrează *per os*, 2×1/2—2×1 comprimate/zi. Acționează la aproximativ 20 minute, dacă comprimatul se înghite, și mai rapid dacă comprimatul se ia pe cale sublinguală. Produce vasodilatație sistemică, și mai ales, coronariană. Uneori poate produce hipotensiune ortostatică. Efectul hipotensor este moderat, dar de durată prelungită (6—8 ore). Se administrează la hipertensivi cu cardiopatie ischemică, în special ca tratament și profilaxie în angina pectorală și în stările postinfarct miocardic.

Cercetări recente au dus la obținerea unei substanțe stimulatoare a sintezei endogene de prostaciclină, *cicletanina*, care este un derivat furopiridinic cu acțiune hipotensoare evidentă, și proprietăți antieterogene, cardioprotectoare și de scădere a calciului intracelular; studii experimentale și clinice în curs, urmează să-i stabilească locul în tratamentul HTA.

Scanned with OKEN Scanner

4. Blocanții canalelor lente de calciu (blocanți de calciu, antagoniști ai calciului, anticalcice)

Deși inițial blocanții de calciu au fost utilizați ca medicamente antihipertensive, ulterior acțiunea lor antianginoasă și antiaritmică a fost mai mult folosită și abia în ultimii ani ei au intrat în arsenalul terapeutic al HTA. Efectul lor vasodilatator se realizează prin:

— blocarea selectivă și competitivă a influxului de calciu extracelular prin canalele lente din membrana celulelor musculare netede din pereții vasculari. Ca urmare, scade concentrația ionilor de Ca^{2+} intracelular cu rol în activarea proteinelor contractile (Fleckenstein). Reducerea activității contractile este urmată de relaxarea mușchiului vascular neted, în special arteriolar. Astfel, rezultă vasodilatație și scăderea rezistenței vasculare periferice. Această acțiune se exercită la nivelul mușchiului neted din pereții arterelor coronare, cerebrale, mezenterice și renale, precum și la nivelul celulelor miocardului și al celulelor *pace-maker* din sistemul excitoconductor cardiac. Blocanții canalelor lente de calciu inhibă activitatea ionilor de calciu, care reprezintă de fapt mesagerul transmembranar de excitație, de la nivelul superficial al membranei celulare la fenomenul de contracție, care este un proces intracelular. În timpul excitației se produce un influx transmembranar de ioni de calciu mediatori, concomitent cu o eliberare de Ca^{2+} din depozitele sarcoplasmatice. Concentrația crescută de ioni de Ca liberi activatori (10^{-7} moli) inițiază procesul energetic și motor al contracției;

— un mecanism secundar al relaxării mușchiului vascular neted pare a fi inhibarea nespecifică a receptorilor alfa-2-postsinaptici care sînt stimulați de catecolaminele endogene. Prin blocarea influxului de calciu, complexul alfa-2-agonist receptor devine ineficient.

Antagoniștii calciului se subdivid, în funcție de profilul lor asupra fibrei miocardului, în două grupe:

— Grupul A cuprinde cei mai potenți și mai specifici antagoniști ai calciului: verapamilul, diltiazemul, nifedipina și, mai noi, gallopamilul, nitrendipina, nimodipina și riosidina.

— Grupul B, cuprinde substante mai puțin active, cu actiune blocant calcică mai putin specifică, cu interacțiuni calciu-magneziu dependente: prenilamina, fendilina, terodilina, perhexilina și caroverina.

Cu efecte hipotensoare, prin relaxarea rezistenței vasculare sistemice, sînt antagoniștii calciului mai specifici care aparțin grupei A: verapamilul, nifedipina, diltiazemul.

Verapamilul (Isoptin) inhibă într-un mod specific influxul transmembranar al ionilor de calciu. Are efect pe mușchiul neted vascular (prin echilibrarea transportului transmembranar de electroliți, scade concentrația Ca^{2+} liber celular și reduce rezistența periferică), pe coronare (produce dilatarea lor și abolirea spasmului), pe miocard (reduce forța de contractie, scade MVO_2) și pe sistemul excitoconductor (prelungește conducerea în nodul AV, încetineste ritmul cardiac, întrerupe circuitele de reintrare și regularizează ritmul cardiac: în fibrilația atrială cu alură mare, întîrzie și conducerea atrioventriculară).

Scanned with OKEN Scanner

Efectul antihipertensiv al verapamilului rezultă din scăderea rezistenței periferice și nu din efectul său inotrop negativ. Efectul de vasodilatație periferică realizează de fapt și o reducere a postsarcinii inimii scăzînd prin aceasta, indirect, necesitatea în O_2 a miocardului; nu modifică ritmul cardiac și nu produce retenție hidrosalină. În doze terapeutice nu produce hipotensiune ortostatică; crește excreția renală hidrosalină de sare și apă; nu realizează hipopotasemie. Scade activitatea reninei plasmatice la hipertensivii cu ARP crescută și nu modifică semnificativ nivelul normal sau scăzut al ARP. În plus, inhibă agregabilitatea plachetară și protejează pereții arteriali.

Verapamilul este absorbit rapid din intestin, nivelul plasmatic maxim apare după 60—90 minute de la administrare; are timp de înjumătățire de 3—7 ore; timpul de înjumătățire crește dublu după administrarea orală repetată. Se metabolizează în ficat și se elimină prin urină; traversează bariera placentară.

Se prezintă în tablete de 40 mg, 80 mg și 120 mg, 160 mg, 240 mg retard și în fiole de 2 ml cu 5 mg verapamil.

În tratamentul cronic se administrează *per os*, tablete de 80 mg de 3 ori pe zi sau 1—2 tablete retard a 120 mg de 2 ori pe zi. Dozele pot fi crescute la maximum 480 mg/zi, dar pot fi mai mici, în tratamentul cronic, după ce s-au obținut valori corespunzătoare ale TA ca tratament de întreținere, sau cînd este asociat altor medicamente hipotensoare.

În crizele hipertensive se administrează i.v., încet 5 mg (1 fiolă) și se repetă la nevoie o nouă fiolă după 5—10 minute. Dacă este necesar în continuare, se administrează în perfuzie 5—10 mg/oră, în ser fiziologic sau soluție glucozată, pînă la un total de 100 mg/zi.

Dintre efecte, altele decît cele antihipertensive, se menționează scăderea inotropismului cardiac și întîrzierea conducerii prin nodul A—V; în consecință nu se va administra în insuficiența cardiacă decît cu precauție și concomitent cu tratament cardiotonic (se va ține cont că induce o ușoară creștere a nivelului seric al digoxinei). În astfel de situații, de tratament concomitent, doza de digoxin se reduce cu 30—50%. De asemenea, asocierea cu beta-blocante este contraindicată: ambele medicamente avînd efecte inotrop și dromotrop negative, iar pe TA efect aditiv, putînd realiza hipotensiune arterială severă. Printre alte efecte secundare sînt de semnalat rareori creșterea transaminazelor și a fosfatazei alcaline, ca răspuns la hipersensibilizare, creșterea în volum a tiroidei, rareori cu hipotiroidism, cefalee, greață și constipație.

Ca și alți blocanți ai canalelor lente de calciu, verapamilul are indicații în tratamentul hipertensivilor cu cardiopatie ischemică, cu tulburări de ritm și cu tulburări în circulația periferică. Este întrebuințat preferențial în HTA esențială la tineri, frecvent cu ARP crescută (pe care o combate) și HTA la vîrstnici, datorită efectelor favorabile asupra circulației coronariene, cerebrale și periferice.

În afara indicațiilor menționate, verapamilul poate fi utilizat ca monoterapie în HTA hiperkinetică (cu ARP crescută) sau ca terapie

Scanned with OKEN Scanner

adjuvantă în HTA medie și severă. Este de remarcat buna toleranță și efectul constant hipotensor, fără modificări ale ritmului cardiac și fără retenție hidrosalină.

Nifedipina (Adalat, Corinfar), blocant de calciu de tip dihidropiridinic, este activă pe cale orală sau în administrare sublinguală. Efectul său se instalează rapid, în 30 minute pe cale orală și în 10—15 minute sublingual. Produce o arteriolodilatație intensă și mai puțin venodilatație, reducînd astfel postsarcina, ceea ce face medicamentul util și în HTA cu insuficiență cardiacă, tratată și cu cardiotonice.

Cum vasodilatația produsă de nifedipină interesează patul vascular periferic, ea este indicată și în boli arteriale periferice, în bolile coronarelor (dilatația pare mai intensă la nivel subendocardic), ale arterelor cerebrale (ameliorează debitul), pulmonare (scade nivelul hipertensiunii pulmonare cu componentă vasoactivă); la nivel renal nu reduce fluxul glomerular, dar favorizează eliminarea sodiului și a apei, avînd deci efect diuretic.

Nifedipina suprimă și spasmul coronarian, angina vasospastică fiind indicația sa majoră.

Datorită vasodilatației, se poate realiza un ușor grad de hipotensiune ortostatică și de tahicardie, nesemnificative însă. La persoanele în vîrstă, prin alterarea reflexelor baroreceptoare, reacția simpatică poate lipsi, de unde frecvența mai mare a hipotensiunii ortostatice sub tratament cu doze de nifedipină mai mari.

Datorită efectului său rapid, de arteriolodilatație, manifestat în 10—15 minute de la administrarea sublinguală, nifedipina se utilizează, cu succes, ca terapie eficientă în urgențele hipertensive, în salturile hipertensive simptomatice și mai ales în feocromocitomul cu HTA persistentă. Efectul bun în HTA din feocromocitom se explică prin acțiunea catecolaminelor care deschid canalele lente de pătrundere ale Ca^{++} în celulă și favorizează schimbul Na^{+}—Ca^{++} de la nivelul sarcolemei; blocanții de calciu inhibă acest proces.

Blocanții de calciu, în general, nifedipina și diltiazemul în special, au efecte bune antihipertensive mai ales la pacienții cu ARP scăzută. În aceste cazuri, de HTA cu volum crescut, concentrația intracelulară de Na^{+} și Ca^{2+} este crescută, ceea ce explică efectul bun al blocanților de calciu, la fel cu al diureticelor, și efectul mai slab al betablocanților. Nifedipina are efecte bune în tratamentul HTA la vîrstnici și la persoanele cu reflexe baroreceptoare diminuate.

Nifedipina se prezintă în tablete de 10 mg; se administrează *per os* 10—30—60 mg/zi, în doze crescînde, în 3 prize pe zi, deoarece timpul de înjumătățire este relativ scurt de 1,9—5,8 ore. Există și preparate retard, cu posologie similară, dar cu administrare în două reprize.

Reacțiile adverse la nifedipină sînt puțin supărătoare: cefalee, *flushing*, migrenă, uneori edeme maleolare (prin modificări de permeabilitate capilară sau ale presiunii de perfuzie), sau la întreruperea tratamentului, fenomen de *rebound* (angina pectorală, hipertensiune).

Nifedipina poate fi utilizată ca monoterapie, la fel ca diltiazemul, în HTA cu hiporeninism, dar și în asociații diverse cu alte medicamente antihipertensive: diuretice, beta-blocante, clonidină, metildopa. Este folosită ca medicație adjuvantă vasodilatatoare, pentru scăderea

Scanned with OKEN Scanner

postsarcinii, în tratamentul insuficienței cardiace cronice congestive. Nifedipina se administrează cu prudență, sub control atent în diabetul zaharat, în bolile hepatice cînd este asociată cu digoxina și la vîrstnici (doze cu 25% mai mici). Cînd se administrează concomitent cu blocanții de H_2 (cimetidină etc.), doza acestora se reduce cu 50%.

Nitrendipina, recent introdusă în practică, este un antagonist calcic de tip dihidropiridinic, ca și nifedipina cu care este asemănătoare structural. În concentrații echimoleculare în plasmă, ea este însă de trei ori mai potentă ca nifedipina în scăderea rezistenței vasculare și are un timp de înjumătățire mai lung (8—9 ore).

În opoziție cu alte vasodilatatoare care produc o retenție de sodiu, nitrendipina stimulează natriureza și diureza la hipertensivi mai mult decît la normotensivi. La nivelul rinichiului, ea dilată arteriolele aferente, dar nu și pe cele eferente.

În cursul tratamentului de durată cu nitrendipină, se constată și o scădere pînă la valori normale a concentrației plasmatice crescute de peptid natriuretic atrial. Aceasta explică de ce tratamentul cu nitrendipină face să retrocedeze o hipertrofie cardiacă existentă, care prin tratament cu vasodilatatoare pure se poate agrava (44).

Diltiazemul (Dilzem, Cardizem) este un inhibitor al canalelor lente de calciu studiat și aplicat relativ extensiv în ultimii ani. În tratamentul anginei pectorale și HTA, se administrează pe cale bucală, în doze repetate zilnice, avînd timp de înjumătățire de 2,1—5,8 ore; în administrarea repetată, timpul de înjumătățire crește, crescînd și biodisponibilitatea.

Diltiazemul scade TA fără să producă retenție hidrosalină, fără să determine hipotensiune ortostatică și, de obicei, fără modificări în frecvența pulsului. Nu induce modificări ale glicemiei, acidului uric, dar este semnalată o creștere semnificativă a HDL-colesterolului. În experiment pe animale, diltiazemul, ca și alte blocante de calciu, previne impregnarea pereților arteriali de calciu și extrage calciul din plăcile aterofibroase. Efectele sale antihipertensive sînt comparabile cu ale clortalidonei și propranololului.

Reacțiile adverse sînt numeroase dar rare (sub 1%) și lipsite de gravitate: hipotensiune arterială, bradicardie, palpitații, parestezii, nervozitate, somnolență, tremor, insomnie, amnezie, constipație, diaree, ușoară creștere a fosfatazei alcaline, SGOT, SGTP și LDH, prurit, poliurie, nicturie. Mai frecvente (între 2,4 și 6,2%) sînt edemele (prin tulburări de permeabilitate și presiune), cefalee, grețuri, *flushing*, astenie și tulburări de conducere A—V. Uneori, la întreruperea bruscă a drogului, pot apărea angină, excepțional, infarct sau creștere paradoxală a TA. Fiind un blocant de calciu, poate avea efect inotrop și cronotrop negativ, mai mult experimental, dar observat și în unele studii clinice pe termen lung.

Diltiazemul se prezintă în tablete de 30 sau 60 mg, doza terapeutică fiind între 120 și 240 mg/zi, administrată în 4—6 prize.

Scanned with OKEN Scanner

5. Antihipertensive cu acțiune asupra sistemului renină-angiotensină

Există cîteva niveluri ale sistemului renină-angiotensină care pot fi influențate (inactivate) prin medicamente: eliberarea reninei, enzima de conversie și receptorii angiotensinei II de la nivelul patului vascular.

1. *Inhibitorii eliberării reninei* sînt reprezentați de către substanțele antiadrenergice. Dintre acestea, mai frecvent utilizate în tratamentul HTA esențiale sînt clonidina, metildopa, rezerpina, guanetidina și tot grupul beta-blocantelor.

2. *Inhibitorii enzimei de conversie.* Primul inhibitor al enzimei de conversie sintetizat în 1977 de Ondetti și Cushman, activ pe cale orală, a fost captoprilul. Ulterior, au urmat alte generații de inhibitori ai enzimei de conversie, folosiți atît în tratamentul HTA, cît și al insuficienței cardiace, iar mai recent, și în unele forme de cardiopatie ischemică.

Captoprilul (Lopirin, Capoten) este un aminoacid sintetic — aminomercaptonoil — are ca parte activă grupul sulfhidric prin intermediul căruia inhibă competitiv enzima de conversie prin blocarea ionului Zn. Acțiunea antihipertensivă se realizează prin reducerea nivelului plasmatic al angiotensinei II. S-a demonstrat că angiotensina II are și efecte locale care se deosebesc de acțiunea vasoconstrictoare a angiotensinei II circulante. Astfel angiotensina II are efecte asupra eliberării norepinefrinei la nivelul sinapselor. Captoprilul reduce cantitatea de norepinefrină eliberată.

Cum enzima de conversie are efecte și asupra metabolismului bradikininei și PGE_2, blocarea enzimei prin captopril realizează vasodilatație prin bradikinină, cît și prin stimularea secreției de PGE_2 (cu vasodilatație, mai ales renală). La acestea se adaugă și inhibiția adrenergică pre- și postsinaptică datorită scăderii producției locale de norepinefrină.

Captoprilul, reducînd cantitatea de angiotensină II din circulație, reduce și stimularea secreției de aldosteron, influențînd în mod favorabil și retenția hidrosalină. Activitatea reninei plasmatice crește tocmai din cauza reducerii angiotensinei II care nu poate realiza acțiunea sa de *feed-back* negativ. Dar, deși efectul hipotensiv al captoprilului este mai evident la hipertensivii cu ARP crescută, medicamentul are efecte bune și la hipertensivii cu ARP scăzută la care, excesul de sodiu de la nivelul celulelor musculare vasculare se reduce prin acțiune antialdosteronică, prin reducerea răspunsului presor datorită angiotensinei II care scade și prin asocierea, adeseori, a restricției de sare și/sau prin diuretice. Angiotensina II are efect direct pe tubul contort distal și proximal favorizînd reabsorbția de sodiu și apă; sodiul reabsorbit amplifică sensibilitatea vasculară vasoconstrictoare a angiotensinei II.

Captoprilul se absoarbe din intestin în proporție de 70%, se fixează maximum 60% pe albumine și se elimină 50—70% prin rinichi.

Captoprilul se prezintă sub formă de tablete de 25 și 50 mg. Dozele folosite și eficace sînt variate, între 50 și 300 mg/zi. La început se administrează doze mici, de 12,5—25 mg/zi, apoi de 2—3 ori/zi cîte o tabletă de 25 mg. Dacă nu se obțin rezultate satisfăcătoare în decurs

Scanned with OKEN Scanner

de 2—3 săptămîni se poate crește la 2—3 ori 50 mg/zi. În general, în hipertensiunea ușoară și medie, nu se depășește doza de 150 mg/zi. Pentru a obține un efect antihipertensiv, mai bun și mai rapid, captoprilul se poate asocia cu un diuretic (exemplu: Capozide: captopril 25 mg, hidroclorotiazidă 15 mg).

Captoprilul a fost folosit inițial în tratamentul hipertensiunii arteriale severe. În prezent se utilizează curent și în tratamentul HTA esențiale moderate, în HTA hiperreninemice, în HTA secundare (renovasculară, renoparenchimatoasă) și în HTA complicată. Prescrierea captoprilului în HTA esențială se face fie în monoterapie (în formele moderate), fie în asociere cu alte substanțe hipotensoare, îndeosebi cu diuretice. Este eficient în peste 75% din cazurile de HTA.

Printre efectele utile ale administrării captoprilului sînt de remarcat: vasodilatație renală, redistribuirea sîngelui spre organele vitale (creier, cord, rinichi), răspuns cardiovascular neinfluențat la stimularea simpatică și absența tahicardiei reflexe (hipotensiunea ortostatică survine rareori). În mod deosebit trebuie subliniată regresia masei ventriculului stîng (HVS) din cadrul cardiopatiei hipertensive, în urma tratamentului cu captopril și enalapril.

Terapia cu captopril este în general bine tolerată și medicamentul nu favorizează retenția de sodiu, nu produce (singur) hipopotasemie și nici fenomene de supresiune. Se poate observa o scădere brutală a TA, în special în condițiile unei depleții de volum, la administrarea primei doze. Înainte cu 2—3 zile de începerea tratamentului, este necesară suspendarea administrării diureticelor, pentru a evita efectul „primei doze" și hipotensiunea ortostatică.

Captoprilul are însă reacții adverse destul de numeroase, unele datorită grupului sulfhidril, care are afinitate pentru membrana bazală: pancitopenie, agranulocitoză, proteinurie pînă la sindrom nefrotic (prin leziuni glomerulare minime sau membranoase), *rash* tegumentar, vasculite, febră, tulburări ale gustului (pînă la dispariție), alte tulburări digestive, crampe musculare. Apariția reacțiilor adverse este corelată cu creșterea dozelor de captopril, cu medicația asociată sau cu leziunile organice existente în cazul dat. În parte 50% din cazuri, reacțiile adverse dispar la reducerea dozelor și odată dispărute, de obicei nu mai reapar la reluarea tratamentului. Captoprilul va fi administrat cu atenție în cazurile cu limitarea funcției renale și mai ales cînd creatininemia este peste 5 mg% sau *clearance*-ul la creatinină sub 40 ml/min; el nu este însă contraindicat în insuficiența renală, existînd recent păreri că i-ar întîrzia progresiunea.

Captoprilul, ca și celelalte substanțe inhibitoare ale enzimei de conversie, datorită scăderii rezistenței periferice vasculare, a presarcinii și a postsarcinii inimii, este utilizat din ce în ce mai mult și în tratamentul insuficienței cardiace congestive, mai ales că nu produce nici tahicardie reflexă.

Enalaprilul este un inhibitor al enzimei de conversie, din a doua generație, cu acțiuni similare cu ale captoprilului, dar cu efecte secundare mai mare și mai blînde, datorită lipsei grupării sulfhidril. Inhibarea enzimei de conversie se realizează prin intermediul ionului de car-

boxilat cu formarea unui complex enzimă-inhibitor. Datorită proprietăților hidrofobe ale enalaprilului (esterul etilic al acidului enalaprilic), complexul enzimă-enalapril este mai stabil decît complexul enzimă-captopril.

Efectul antihipertensiv manifestat prin reducerea cantității de angiotensină II circulantă constă, în principal, în reducerea rezistenței periferice, fără să modifice evident, volumul plasmatic.

Enalaprilul se prezintă sub formă de tablete a 10—20 mg.

Răspunsul terapeutic, ca intensitate și durată, este dependent de doză. În general, se administrează, în priză unică sau mai rar în două prize pe zi, doza zilnică eficace fiind între 10 și 40 mg/zi.

Indicațiile enalaprilului sînt similare cu ale captoprilului. El se poate utiliza, ca terapie inițială, monoterapie — chiar în prima treaptă de tratament — în formele ușoare și moderate de HTA esențială, la orice vîrstă, sau în asociație cu un diuretic sau alt hipotensor, în toate formele de HTA în care intervine sistemul renină-angiotensină. Toleranța la drog este bună, iar reacțiile adverse similare cu ale captoprilului sînt mai puțin frecvente și mai puțin severe.

Ramiprilul relativ recent introdus în practică, face parte ca și enalaprilul, din a doua generație de inhibitori ai enzimei de conversie. El este un promedicament, substanța fiind hidrolizată mai ales în ficat într-un acid dicarbonic care este metabolitul activ. Folosit în HTA esențială ușoară și medie, în doză de 10 mg/zi, produce normalizarea TA în peste 50% din cazuri și este bine tolerat.

În ultimul timp se discută și posibilitatea unor efecte aditive ale inhibitorilor enzimei la nivelul sistemelor de angiotensină de la nivelul vaselor, cordului și altor țesuturi (efect antiagregant trombocitar sau trombolitic).

3. *Antagoniști ai angiotensinei II la nivelul receptorilor din pereții vasculari.* În 1971, Donald Dals a sintetizat *Saralazina,* peptid asemănător ca structură cu angiotensina I și care se comportă competitiv sau antagonist cu angiotensina II la nivelul receptorilor vasculari.

Saralazina are dezavantajul că nu este activă pe cale orală. Nu s-a impus în terapeutică, dar a deschis drumul unor cercetări experimentale și clinice pentru clarificarea rolului sistemului renină-angiotensină-aldosteron în determinarea și, respectiv, tratamentul HTA.

APLICAREA ÎN PRACTICĂ A MEDICAȚIEI ANTIHIPERTENSIVE

CONCEPTUL TERAPIEI ÎN TREPTE A HTA ESENȚIALE

Din datele privind etiologia, patogeneza, epidemiologia și clinica HTA esențiale s-a desprins conceptul că aceasta este o boală cu mare pondere în morbiditatea și mortalitatea cardiovasculară, în prezent fiind încă departe de-a fi bine cunoscută și stăpînită. Considerată în principiu ca o „boală de reglare" (disreglare) multifactorială, tratamentul HTA esențiale, axat cu precădere spre combaterea „dereglărilor" constatate, în multitudinea de factori ce interacționează pentru menținerea normală

Scanned with OKEN Scanner

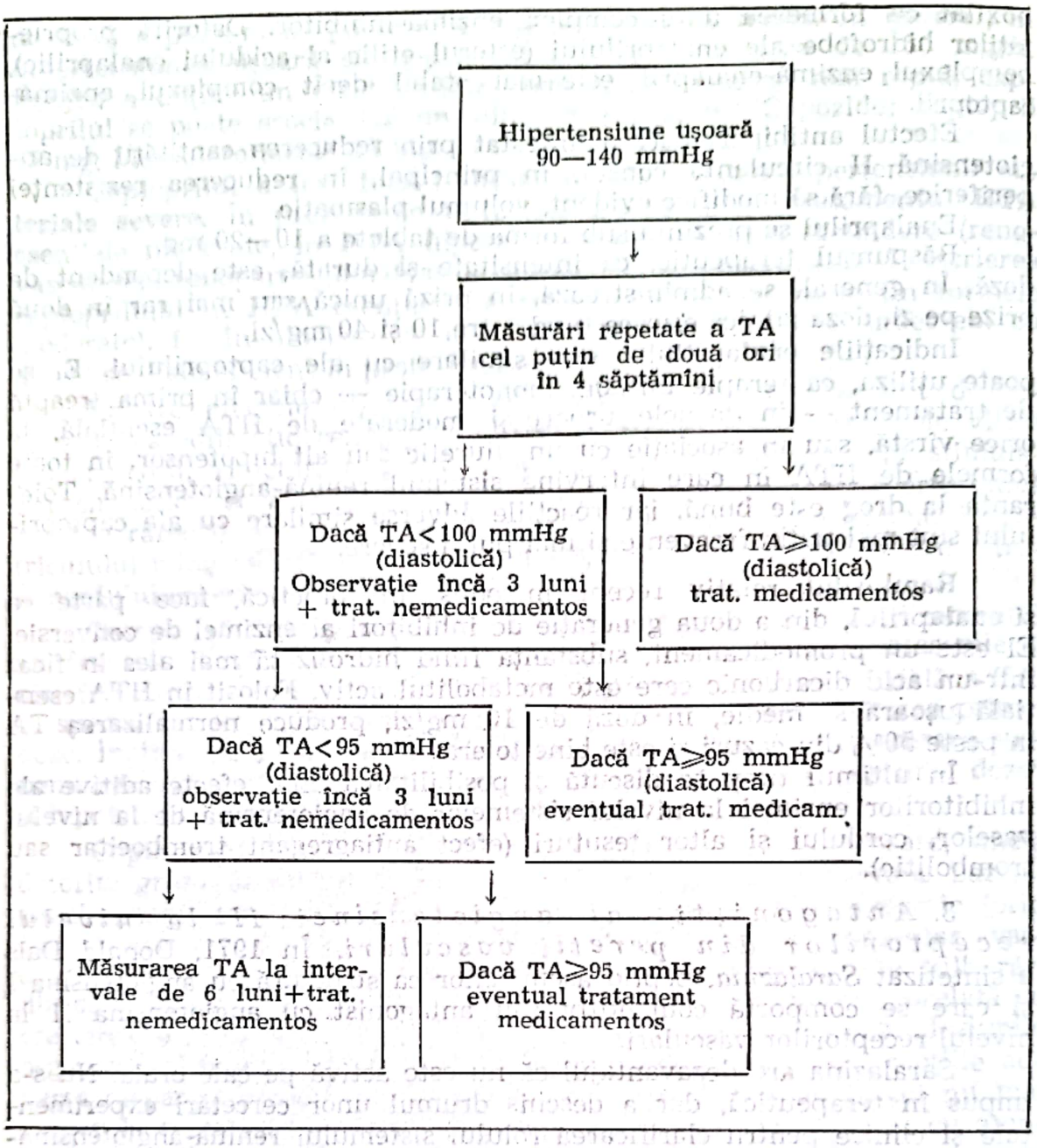


Fig. 7 — Schemă pentru decizia de tratament în hipertensiunea ușoară.

a TA a căpătat, mai ales în ultimii ani, o mare dezvoltare și diversificare. Eficiența certă a unor programe terapeutice și scăderea complicațiilor renale și cerebrale, legate direct de nivelul presional, au amplificat cercetările privitoare la tactica tratamentului antihipertensiv. Există în prezent o adevărată pletoră de medicamente antihipertensive, cu variate mecanisme de acțiune, cu variate posologii, ritm și durată de administrare, indicații și contraindicații, cu variații în ce privește eficiența în funcție de diverși parametri clinici și de complicații etc.

Prescrierea unui tratament medicamentos antihipertensiv „corect" presupune cunoașterea, uneori în detaliu, a etiopatogeniei bolii, pentru

fiecare caz în parte și alegerea medicamentelor corespunzătoare acesteia. Precizarea completă a etiopatogeniei fiecărui caz de HTA nu este posibilă (și uneori nici absolut necesară), iar în prescrierea medicației, trebuie să ne limităm deseori numai la evidențierea unor „markeri" hipertensivi (hemodinamici, metabolici, electrolitici, nervoși etc.). În privința alegerii medicației antihipertensive este indispensabilă cunoașterea precisă a acțiunii farmacologice și a farmacocineticii drogurilor și, mai ales, a posibilității de asociere cu alte medicamente antihipertensive sau cu alte substanțe medicamentoase.

Medicul care tratează și urmărește HTA esențială trebuie să știe cînd și cu ce să înceapă tratamentul medicamentos antihipertensiv, cum și cînd să-l controleze (ca eficiență și efecte adverse), cînd și cum să modifice schema terapeutică (ce să adauge, ce să reducă sau să scoată din schemă, cu ce să combată efectele adverse), cît timp trebuie făcut tratamentul, cînd este necesară reluarea tratamentului, ce tratament este necesar să fie aplicat în urgențele și în complicațiile majore ale bolii etc.

În HTA ușoară, forma cea mai frecventă a HTA esențială, Liga împotriva HTA din Germania a stabilit recent o schemă (algoritm) privind momentul cînd să se înceapă tratamentul, prezentată în figura 7. La pacienții mai tineri, măsurarea TA trebuie făcută mai des, chiar prin automăsurare. O indicație generală pentru tratament medicamentos este la tinerii diabetici cu hipertensiune de graniță.

Tabelul VII

Schema terapiei „în trepte" a HTA după United States Joint National Commitee on Detection, Evolution and Treatment of High Blood Pressure

Treapta I	Diuretic tiazidic
Treapta II	Diuretic tiazidic+propranolol sau Diuretic tiazidic+metildopa sau Diuretic tiazidic+rezerpină
Treapta III	Hidralazină+una din asociațiile medicamentoase anterioare
Treapta IV	Guanetidina substituie orice altă medicație sau se adaugă la asociația din treapta a II-a.

Plecînd de la faptul că boala este atît de heterogenă din punct de vedere etiologic, patogenetic și al evoluției clinice, că în condițiile unei mari disponibilități de medicamente este greu de ales drogul (drogurile) cel mai potrivit, s-a ajuns, pe baza unor trialuri terapeutice pe loturi mari de populație și pe o perioadă lungă de timp, la propunerea spre folosire a unor tactici, scheme terapeutice, în care tratamentul să fie început simplu, cu un singur drog folosit pe o perioadă lungă de timp, pentru a deveni treptat tot mai complex (prin asocierea de două sau mai multe droguri). Acest program terapeutic este cunoscut sub numele de „terapie în trepte" și a fost propus în 1970 de către *United States Joint National Commitee on Detection and Treatment of High Blood Pressure* și aplicat din 1977 (tabelul VII).

Scanned with OKEN Scanner

În 1978, un comitet de experți OMS a formulat un nou program terapeutic (tabelul VIII), iar mai recent (1986), Liga germană împotriva hipertensiunii a elaborat un program de tratament, prezentat în figura 8.

Cu timpul, s-a acumulat, pe de o parte, o bogată experiență terapeutică, și pe de altă parte, o continuă diversificare și îmbunătățire a arsenalului medicamentos antihipertensiv. În prezent trebuie reținute următoarele concluzii și observații generale:

Tabelul VIII

Schema „terapiei în trepte" după OMS

Treapta I	Diuretic sau beta-blocant
Treapta II	Diuretic+beta-blocant sau una din următoarele asociații:
	Diuretic+metildopa
	Diuretic+clonidină
	Diuretic+rezerpină
	Betablocant+hidralazină
	Betablocant+prazosin
Treapta III	Diuretic+beta-blocant+hidralazină
	sau
	Diuretic+beta-blocant+prazosin
Treapta IV	Diuretic+guanetidină
	sau
	Diuretic+minoxidil+beta-blocant

1. Utilizarea pe termen lung a diureticelor și beta-blocantelor, ca droguri larg folosite în treptele I și II, a consemnat pe lîngă efectul lor hipotensor și de scădere a accidentelor vasculare cerebrale și a insuficienței renale prin nefroangioscleroză, lipsa scăderii corespunzătoare a incidenței și mortalității prin cardiopatie ischemică. Acest fenomen nu are în prezent o explicație satisfăcătoare, dar poate fi corelat și cu efectele medicației antihipertensive asupra metabolismului lipidic; o altă explicație propusă (Davis și Kleiner), ar fi aceea după care cardiopatia ischemică nu este o rezultantă directă a HTA, ci ambele ar fi manifestări diferite ale aceluiași proces patologic;

— diureticele, în administrare cronică (excepție: Indopamida) produc creșterea colesterolului total, trigliceridelor și LDL serice (hidroclorotiazida și clortalidona), scăderea HDL-colesterolului;

— beta-blocantele, folosite pe termen lung, cresc trigliceridele (excepție: nadololul), scad HDL-colesterolul (excepție: pindololul).

— la efectele pe metabolismul lipidic trebuie adăugate unele efecte secundare care nu sînt lipsite de semnificație: scăderea toleranței la glucoză, hiperuricemie, hipokaliemie (la medicația diuretică), bronhospasm, scăderea forței de contracție a inimii, creșterea rezistenței periferice, somnolență, coșmaruri, scăderea potenței etc. (la betablocante).

2. Schemele terapeutice „în trepte" din 1977 și 1978 nu cuprind medicamentele noi antihiptertensive care s-au demonstrat a fi active, cu numeroase acțiuni asociate efectului hipotensiv, cu tolerabilitate bună și cu relativ puține și blînde reacții adverse (12).

Astfel, blocanții de calciu, pe lîngă efectul hipotensor și de reducere a hipertrofiei cardiace, au în parte și efect antiaritmic, astfel încît

Scanned with OKEN Scanner

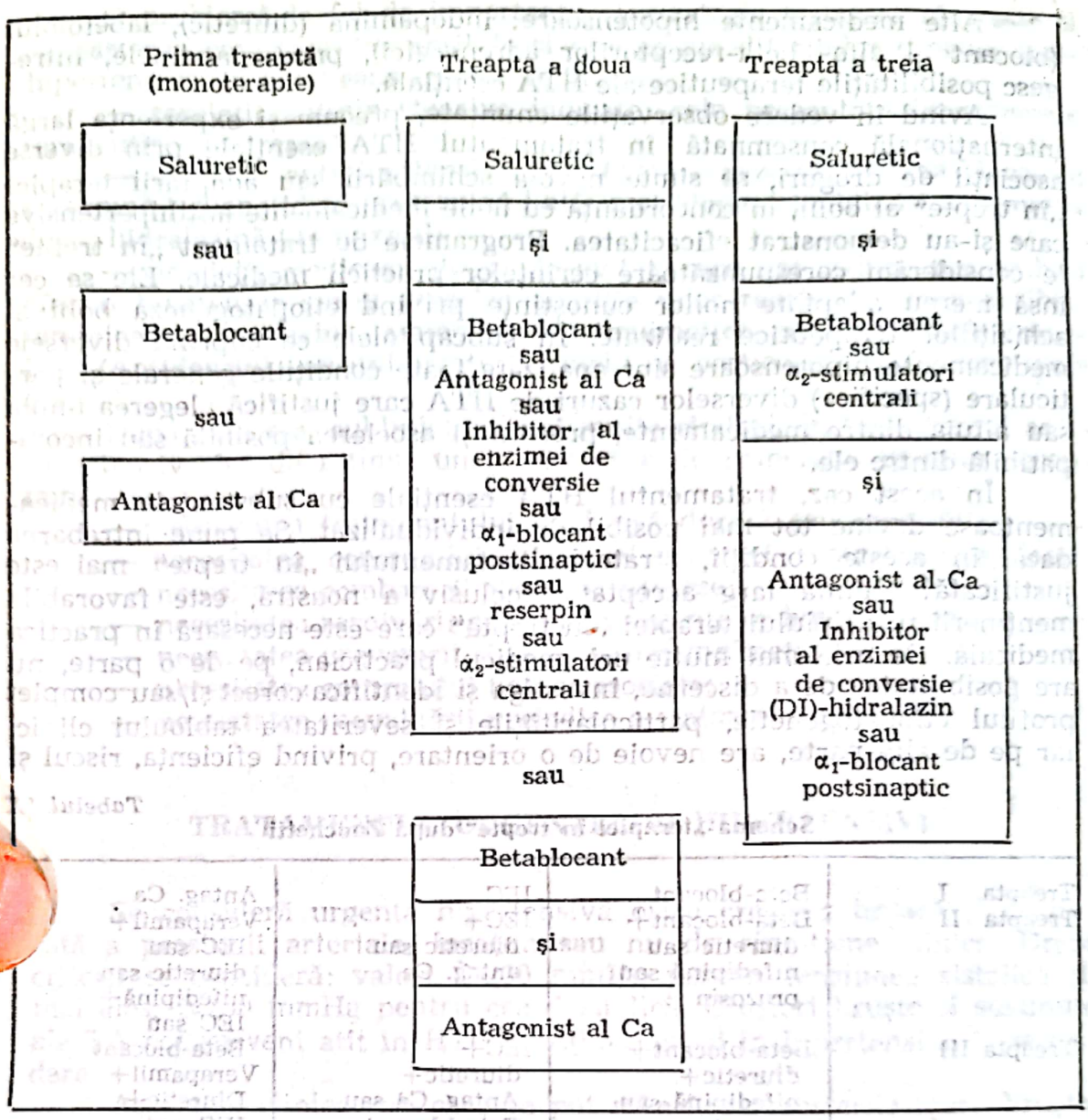


Fig. 8 — Tratamentul în trepte propus de Liga Germană împotriva Hipertensiunii. (43xxx)

își găsesc indicații în HTA esențială, asociată cu cardiopatie ischemică, aritmii, precum și în forme severe cu funcție renală compromisă etc. În prezent, blocanții de calciu pot fi prescriși și folosiți în orice etapă de tratament a HTA și la orice vîrstă, începînă cu treapta I, ca monoterapie, pînă la treapta a III-a ca medicație vasodilatatoare asociată.

De asemenea, inhibitorii enzimei de conversie (IEC) (captopril, enalapril) tind să fie folosiți, ca monoterapie, sau în asocieri medicamentoase, mai ales cu diuretice, în diversele trepte de tratament ale HTA esențiale. Costul relativ ridicat, ca și unele reacții adverse (hipotensiune, hiperkaliemie, modificări hematologice etc.), tind să le limiteze, deocamdată, utilizarea largă, chiar din treapta I de tratament (34, 41).

Alte medicamente hipotensoare: indopamina (diuretic), labetololul (blocant al alfa- beta-receptorilor adrenergici), prostaglandinele, întregesc posibilităţile terapeutice ale HTA esenţială.

Avînd în vedere observaţiile enunţate, precum şi experienţa largă internaţională consemnată în tratamentul HTA esenţiale prin diverse asociaţii de droguri, se simte nevoia schimbării sau adaptării terapiei „în trepte" al bolii, în concordanţă cu noile medicamente antihipertensive care şi-au demonstrat eficacitatea. Programele de tratament „în trepte" le considerăm corespunzătoare cerinţelor practicii medicale. Ele se cer însă mereu adaptate noilor cunoştinţe privind etiopatogeneza bolii şi achiziţiilor terapeutice realizate. În subcapitolele ce cuprind diversele medicamente hipotensoare sînt analizate toate condiţiile generale şi particulare (specifice) diverselor cazuri de HTA care justifică alegerea unuia sau altuia dintre medicamente, precum şi asocierea posibilă sau incompatibilă dintre ele.

În acest caz, tratamentul HTA esenţiale cu substanţele medicamentoase devine tot mai posibil de individualizat. Se pune întrebarea dacă, în aceste condiţii, strategia tratamentului „în trepte" mai este justificată? Opinia larg acceptată, inclusiv a noastră, este favorabilă menţinerii principiului terapiei „în trepte" care este necesară în practica medicală. De cele mai multe ori, medicul practician, pe de o parte, nu are posibilitatea de a discerne, investiga şi identifica corect şi/sau complet profilul etiopatogenetic, particularităţile şi severitatea tabloului clinic, iar pe de altă parte, are nevoie de o orientare, privind eficienţa, riscul şi

Tabelul IX

Schema „terapiei în trepte" după Zanchetti

Treapta I	Beta-blocant	IEC	Antag. Ca
Treapta II	Beta-blocant+ diuretic sau nifedipină sau prazosin	IEC+ diuretic sau antag. Ca	Verapamil+ IEC sau diuretic sau nifedipină+ IEC sau Beta-blocant
Treapta III	Beta-blocant+ diuretic+ nifedipină sau prazosin	IEC+ diuretic+ Antag. Ca sau Beta-blocante	Verapamil+ Diuretic+ IEC sau nifedipină+ Beta-blocante+ IEC*
Treapta IV	Orice asociere medicamentoasă care este eficientă.		

Drogurile cu acţiune centrală şi reserpina sînt posibile ca alternative în treapta a II-a.

* IEC=inhibitori ai enzimei de conversie.

costul diverselor droguri, de un „ghid terapeutic" şi acestea îi sînt asigurate de înscrierea diverselor medicamente pe trepte gradate de tratament, în funcţie de stadiul bolii, de severitatea ei, de complicaţiile şi asocierile morbide cu care se prezintă etc.

În acest sens, interpretăm şi ultimul program terapeutic „liberal" propus în 1985 de Zanchetti (tabelul IX).

Scanned with OKEN Scanner

O problemă la fel de importantă ca strategia tratamentului este și cunoașterea combinațiilor posibile și eficace ale diferitelor droguri antihipertensive. În acest sens trebuie reținute:

— asociații antihipertensive indicate: cele prezentate în schemele terapeutice „în trepte";

— asociații antihipertensive neindicate: rezerpină+beta-blocante; rezerpină+guanetidină; rezerpină+alfa-metildopa; clonidină+alfa-metildopa; hidralazină+minoxidil;

— asociații medicamentoase de evitat, care pot reduce sau anihila efectul hipotensor și/sau favoriza apariția unor reacții adverse: antihistaminice și fenotiazine, aminele simpatomimetice, medicamentele triciclice (Antideprin), antiinflamatorii (inclusiv corticoizii), contraceptivele orale.

După cum s-a subliniat în mai multe rînduri, în tratamentul antihipertensiv sînt de reținut unele elemente de principiu, unanim acceptate:

— necesitatea tratamentului de lungă durată sau indefinit;
— necesitatea controlului eficienței schemei terapeutice aplicate;
— necesitatea combaterii efectelor adverse;
— necesitatea rezolvării prompte a urgențelor hipertensive;
— necesitatea prevenirii și rezolvării complicațiilor;
— necesitatea controlului bolilor asociate;
— necesitatea reevaluării periodice a tratamentului.

TRATAMENTUL URGENȚELOR HIPERTENSIVE

Se consideră urgență hipertensivă orice creștere bruscă și de durată a presiunii arteriale, însoțită sau nu de simptome clinice. Drept criterii se consideră: valori $\geqslant$230 mmHg pentru tensiunea sistolică și, mai ales, $\geqslant$130 mmHg pentru cea diastolică. Creșteri bruște și susținute ale TA pot surveni atît în HTA esențială, cît și în hipertensiunile secundare.

Aspectele clinice sub care se pot manifesta creșterile mari, bruște, ale TA ca urgențe hipertensive sînt: encefalopatia hipertensivă, insuficiența ventriculară stîngă, hemoragia intracerebrală și/sau subarahnoidiană, accidentul coronarian acut, disecția acută a aortei și hipertensiunea accelerată (malignă). Aspecte particulare etiopatogenetice îmbracă crizele hipertensive din feocromocitom, după întreruperea bruscă a tratamentului cu clonidină, ingestia preparatelor de IMAO, concomitent cu alimentele cu conținut de tiramină (brînzeturi), precum și HTA renovasculară, din boli renale cronice cu insuficiență renală, hipertensiuni endocrine etc. (tabelul IX).

Toate urgențele hipertensive reclamă scăderea rapidă a TA, nu neapărat la valori normale și nu în toate cazurile cu aceeași rapiditate. Astfel, HTA cu encefalopatie acută sau însoțită de disecția acută a aortei, impun reducerea urgentă, imediată (în timp de minute-ore) a presiunii arteriale, în timp ce hipertensiunea accelerată se cere redusă în timp de zile; crizele hipertensive însoțite de insuficiență renală sau

Scanned with OKEN Scanner

accidente vasculare cerebrale se tratează inițial prin reducerea moderată a presiunii arteriale, astfel încît perfuzia tisulară (mai ales în organele țintă) să nu fie dereglată.

Urgența hipertensivă nu este determinată de simpla creștere singulară a valorilor tensionale. Astfel, există cazuri în care creșteri moderate ale TA produc urgențe hipertensive (exemplu: hipertensiuni arteriale cu debut acut — cum ar fi la copii și la adolescenți o glomerulo-

Tabelul X

Urgențe hipertensive
(Valori diastolice ⩾ 130 mmHg)

— Accidente vasculare cerebrale hemoragice sau trombocitice
— Hemoragie subarahnoidiană
— Encefalopatie hipertensivă
— Disecție acută de aortă
— Edem pulmonar, insuficiență cardiacă acută congestivă sau insuficiență ventriculară stîngă acută
— Eclampsie
— Criza hipertensivă din feocromocitom
— Modificări ale fundului de ochi de gradul III—IV
— Insuficiență renală acută sau cronică
— Accidente coronariene acute (angină pectorală instabilă, infarct miocardic acut)

nefrită acută sau la femei, eclampsia) și invers, creșteri severe ale TA, pot uneori surveni fără complicații acute (exemplu: la hipertensivii cu evoluție îndelungată).

1. **Encefalopatia hipertensivă** constituie o urgență majoră care impune diagnostic precoce și reducerea imediată a TA.

Atitudinea terapeutică este diferențiată în teren sau în condiții de spital.

Pe teren, ori de cîte ori există chiar numai suspiciunea de encefalopatie hipertensivă, este obligatorie, pînă la internarea în spital, administrarea i.v. a 40—60 mg de furosemid, pentru reducerea edemului cerebral și evitarea riscului unui accident cerebrovascular mai grav.

Pentru tratament, bolnavul trebuie internat în spital, în servicii dotate cu posibilități de tratament și de supraveghere coninuă (TA, diureză, funcția cordului, monitorizare electrocardiologică, supraveghere cerebrală).

Pentru tratamentul crizei hipertensive din encefalopatia hipertensivă, există o medicație ideală și alta disponibilă.

Administrarea i.v. a diureticului în cantitate suficientă, este prima măsură terapeutică obligatorie și posibilă la nivelul oricărei unități sanitare. Se administrează furosemid 40—120 mg sau acid etacrinic 50—200 mg.

Un drog ideal, care acționează prompt, produce o scădere controlabilă, cu un efect de scurtă durată, este nitroprusiatul de Na. Se administrează prin perfuzie i.v. 3 ng/Kg/min în ser glucozat 5% (în momentul utilizării, substanța se dizolvă în 5 ml glucoză 5% introdusă apoi într-un flacon cu 500 ml glucoză 5%. Flaconul pe timpul perfuziei

Scanned with OKEN Scanner

se protejează cu o hîrtie de culoare închisă. Perfuzia se face cu un debit de 1—6 ml/min).

Tratamentul cu nitroprusiat este asociat cu o medicație hipotensoare de fond și cu un diuretic, pentru a menține valorile tensionale dorite și a combate tendința de retenție sodată a nitroprusiatului.

Alte alternative terapeutice, cu eficacitate cu puțin inferioară sînt:

— Diazoxid (Hyperstat) 300—600 mg. i.v.;

— Clonidina administrată i.v. (fiole a 0,1 mg) are efect spectaculos iar, *per os*, în doze de 0,1 mg la fiecare oră produce scăderea valorilor tensionale, începînd de la 20—30 minute de la administrare;

— Nifedipina 10—20 mg, *per os* sau sublingual, are efect prompt asupra valorilor mari ale TA. Valorile scad în primele 15 minute, dar efectul maxim este la 30 min, cu menținerea timp de 1—3 ore. Asocierea cu un diuretic potențează efectul hipotensor al nifedipinei;

— Medicație adjuvantă: pentru combaterea edemului cerebral: eventual corticoizi i.v. sau perfuzii cu manitol;

— Pentru manifestările neurologice (convulsive) se administrează fenitoină sau barbiturice. Nu este recomandată administrarea de rezerpină, diazepam, acestea putînd masca manifestările neurologice. Se mai pot folosi substanțe alfa- și beta-blocante (labetalol) în perfuzie sau în injecție i.v. repetate.

2. **Valori mari ale TA însoțite de insuficiență ventriculară stîngă**

Creșterea TA amplifică postsarcina cordului stîng, și poate conduce la decompensarea bruscă a acestuia. Edemul pulmonar acut este expresia obișnuită a insuficienței ventriculare stîngi acute.

De cele mai multe ori, edemul pulmonar acut apare pe un fond de HTA cronică, în timpul sau în afara unui puseu hipertensiv. Hipertrofia ventriculară stîngă, cardiopatia hipertensivă, se asociază aproape constant cu cardiopatia ischemică (aterosclerotică).

Din punct de vedere terapeutic, este imperativă reducerea promptă a suprasolicitării ventriculului stîng insuficient funcțional. Reducerea presiunii arteriale, este, în general, mai importantă decît administrarea cardiotonicului. Reducerea TA la valori normale este indicată în tratamentul edemului pulmonar acut care însoțește o HTA fără complicații. Dacă hipertensiunea se însoțește de insuficiență renală, insuficiență circulatorie cerebrală sau cardiopatie ischemică simptomatică, scăderea TA trebuie făcută cu prudență, sub controlul evoluției acestor complicații.

a) Reducerea TA se poate face cu:

— nitroprusiat de Na;

— substanțe ganglioplegice de tipul trimetaphan (Arfonad) sau pentoliniu, cu acțiune asupra postsarcinii și presarcinii (scad concomitent TA sistemică și cea de la nivelul ventriculului drept); se administrează i.v. 0,1—1%, 3—4 ml/min;

— Diazoxidul, în administrare i.v. sau perfuzie are indicație, cu excepția cazurilor în care este prezentă cardiopatia ischemică manifestă;

— diuretice: furosemid i.v. 40—80 mg i.v. sau acid etacrinic 50—100 mg i.v.

b) Mijloace terapeutice însoțitoare:

— așezarea bolnavului în poziție șezîndă;

Scanned with OKEN Scanner

— mialgin i.v. 1 fiolă — 100 mg sau morfină i.v. lent 10—15 mg;
— aminofilin i.v. 1 fiolă (0,24 g);
— oxigen barbotat prin apă și alcool;
— eventual emisie de sînge sau aplicare succesivă de garouri la rădăcina membrelor;
— cardiotonic (digoxin, lanatozid C, deslanozid, strofantină).

c) Situație particulară: creșterile mari ale TA din feocromocitom care se însoțesc de edem pulmonar acut, se tratează cu alfa-blocante adrenergice: Regitină (fentolamină) 5 mg (1 fiolă) i.v. lent sau în perfuzie i.v. de durată.

3. Valori mari ale TA însoțite de hemoragie intracerebrală și/sau subarahnoidiană

Se recomandă, cu relativă urgență, reducerea TA în hemoragiile intracraniene și/sau subarahnoidiene. Totuși, angiografic s-a demonstrat prezența spasmului vascular cerebral în zona din jurul hemoragiei, astfel încît înlăturarea spasmului prin medicație hipotensoare poate agrava evoluția accidentului hemoragic. In consecință, TA trebuie redusă cu prudență, cu supravegherea atentă a tabloului neurologic. Dacă apar modificări negative în statusul neurologic, se vor folosi mijloace mai puțin agresive pentru scăderea TA; dacă reducerea TA este bine tolerată, se pot utiliza mijloace mai agresive.

Antihipertensivul de ales în prezența valorilor tensionale mari, severe, este nitroprusiatul de Na sau un ganglioplegic (trimetaphan). Aceste medicamente au un efect hipotensor care începe rapid și are durată scurtă a acțiunii. Dozajul și monitorizarea TA se fac mult mai ușor prin administrarea în perfuzie i.v. decît la administrarea i.v. în bolus sau i.m. Medicamentele indicate nu produc somnolență și deci supravegherea neurologică nu este împiedicată, element esențial în hemoragia subarahnoidiană; în multe dintre aceste cazuri, indicația de tratament chirurgical are prioritate asupra terapiei hipotensoare.

Dacă accidentul neurologic hipertensiv este asociat cu accidentul aterotrombotic (infarct cerebral), reducerea drastică a TA duce la agravarea deficitului neurologic.

Alte măsuri terapeutice sînt dependente de starea generală și neurologică a bolnavului: asigurarea respirației, menținerea echilibrului hidroelectrolitic și metabolic, tratament simptomatic.

4. Accidente coronariene acute, însoțite de valori mari ale TA

Ridicarea valorilor presiunii arteriale se însoțește de creșterea necesității de oxigen a miocardului, iar creșterea bruscă a TA poate induce o insuficiență coronariană acută.

Deși creșterea acută, bruscă, a TA poate induce insuficiență coronariană, totuși și insuficiența coronariană poate iniția creșterea valorilor TA, deseori, hipertensiunea urmînd și nu precedînd atacul coronarian. Se știe astăzi că, în faza acută a infarctului miocardic, se manifestă, uneori foarte pregnant, un sindrom simpatico-adrenergic (creșterea catecolaminelor, a reninei plasmatice) cu efecte nefavorabile asupra evoluției ischemiei miocardice.

Scanned with OKEN Scanner

Atitudinea terapeutică este dictată de situația clinică:
— reducerea presiunii arteriale se face cu:
- nitroprusiat de Na, în perfuzie i.v.;
- rezerpină (Raunervil) 2,5 mg 1 fiolă — 1/2 fiolă i.m.;
- nifedipină: 10—20—30 mg per os sau sublingual;
- clonidină: 0,1 mg i.v.; 150—450 mg *per os*;
- beta-blocant (propranolol, verapamil 1—5 mg i.v.).

Tratamentul hipotensor trebuie efectuat sub strictă supraveghere electrocardiografică. De asemenea, reducerea TA trebuie făcută treptat, progresiv, pentru a împiedica reducerea perfuziei miocardului.

— Alte medicamente vizează accidentul coronarian propriu-zis (infarctul miocardic).

5. **Disecția acută a aortei.** Hipertensiunea arterială este cel mai frecvent precursor al disecției acute a aortei.

Înainte cu cîțiva ani, domina impresia că disecția acută a aortei are o evoluție fatală, în ore, zile sau săptămîni, dacă nu se poate rezolva chirurgical. În prezent se consideră că tratamentul de reducere rapidă a HTA poate stabiliza (opri) procesul de disecție a aortei, prevenind extinderea disecției pînă cînd pacientul poate fi supus intervenției chirurgicale (în special pentru anevrismele crosei); tratamentul medical poate constitui o măsură de prevenire a extinderii disecției (în special pentru anevrismele abdominale).

Tratamentul medical constă în primul rînd, într-o continuă supraveghere și utilizare a medicamentelor care scad frecvența cardiacă și scad presiunea arterială sistolică.

Medicamentele corespunzătoare ar fi trimetaphanul (Arfonad) i.v. 3—4 mg/minut, inițial și în continuare, conform răspunsului terapeutic.

Dacă tratamentul chirurgical nu este iminent, se continuă cu propranolol sau guanetidină, asociate cu diuretic, cu scopul de a menține scăzute valorile presiunii arteriale și a scădea forța de contracție a miocardului. Este bine ca presiunea sistolică să se mențină la valori între 100 și 120 mmHg. Nu sînt indicate medicamentele anhtihipertensive care induc creșterea debitului cardiac și a volumului bătaie (hidralazina, diazoxidul, labetalol).

6. **Hipertensiunea accelerată (malignă).** Hipertensiunea arterială accelerată (malignă) se asociază cu creșterea marcată a valorilor tensiunii arteriale (în special diastolice) și cu risc vital pe termen scurt sau mediu.

Hipertensiunea cu evoluție accelerată reprezintă o urgență *relativă* în sensul că reducerea valorilor TA nu constituie o urgență imediată, ea putînd fi realizată în zile, nu în minute sau în ore. Reducerea valorilor TA reprezintă însă o necesitate.

Schema de tratament cuprinde medicație hipotensoare asociată cu un diuretic (furosemid, acid etacrinic). Se utilizează:

— rezerpină 1—2,5 mg i.m.;

— hidralazină (Apresolina) 5—20 mg i.m.;

— rezerpină+hidralazină în HTA din glomerulonefrita acută la copii;

Scanned with OKEN Scanner

— labetalol (Albetol) — perfuzie i.v.;
— nifedipină *per os* 10—30 mg pe zi;
— clonidină *per os* 0,150—0,450 mg pe zi;
— sulfat de Mg 25% fiole i.v.;
— metildopa (Aldomet) 500 mg i.v. cu efecte ce durează 8—12 ore.

7. Valori crescute ale TA în toxemia gravidică, eclampsie: se tratează cu SO_4Mg i.v. (4—6 g/24 ore), metildopa, hidralazină, uneori beta-blocanți adrenergici.

PREVENIREA HTA ESENȚIALE

HTA esențială este o boală cu largă răspîndire în populație, dar cu etiologie necunoscută. Acest fapt implică o abordare profilactică particulară a bolii. Odată cu îmbogățirea continuă a arsenalului terapeutic al bolii cu medicamente tot mai active și eficiente, profilaxia secundară — respectiv de împiedicare a evoluției bolii și de evitare a complicațiilor — devine tot mai conturată în formă și conținut, în timp ce profilaxia primară a bolii, împiedicarea apariției bolii, este încă în curs de organizare.

În ultimii ani, interesul pentru profilaxia primară a HTA esențiale este în continuă creștere și, după modelul profilaxiei cardiopatiei ischemice, pe baza studiilor epidemiologice, profilaxia HTA esențiale se axează pe descifrarea condițiilor de apariție a bolii, pe identificarea factorilor de risc (și a factorilor protectori, antirisc) și se conturează programe privind combaterea de lungă durată a acestora.

Studiile epidemiologice, făcute în diverse colectivități și condiții, au scos în evidență o suită de factori ce ar favoriza apariția HTA esențiale încă din copilărie sau la vîrstă tînără: factorii genetici ce interferează cu factorii de mediu, de viață; dintre ultimii, mai conturați cu rol de risc sînt: consumul crescut de sare (peste 7—8 g/zi), greutate corporală crescută, fumatul, stările de stres persistente, diabetul zaharat sau scăderea toleranței la glucoză, consumul de alcool, anticoncepționalele orale și unele medicamente (vezi subcapitolul „epidemiologie").

Programele de profilaxie primară se adresează atît persoanelor cu risc (programe individuale) cît și colectivităților cu risc (programe de grup), precum și întregii populații (programe naționale) și conțin măsurile necesare pentru combaterea factorilor de risc.

Măsurile preventive trebuie aplicate din copilărie și adolescență — cu atenție sporită pentru copiii descendenți din părinți hipertensivi.

Practica profilaxiei primare a HTA esențiale prevede reducerea consumului de sare la 3—5 g/zi, reducerea greutății corporale (combaterea obezității, a supragreutății printr-o alimentație rațională corespunzătoare), activitate fizică, interzicerea (respectiv abandonarea) fumatului, a consumului de alcool, a medicamentelor hipertensive, evitarea stărilor conflictuale etc. (vezi subcapitolul „Tratamentul nefarmacologic al HTA esențiale").

Scanned with OKEN Scanner

BIBLIOGRAFIE SELECTIVĂ

1. AMES R. P. — Amer. J. Cardiol., 1983, 51, 632—638.
2. BRAUNWALD E. — Heart Disease, W. B. Saunders Comp., Philadelphia, Londra, Toronto, 1984.
3. CANESSA M. — The polymorphisme of red cell Na and Li transport in esential hypertension: frinding, controversies and perspectives. In: „Kruckenberg W. C. Erythrocyte membrane 3: recent clinical and experimental advances". Alan R. Liss, New York, 1984, 293.
4. CLEMENTY J., DALLOCCHIO M. — Le coeur dans l'hypertension arterielle, in „Hypertension arterielle" (red. Tcherdakoff P.), Sandoz Edit., Paris, 1980, 113.
5 CORVOL P., MILLIEZ P. — Rev. Prat., 1979, 29, 4 359.
6. CULPER W. S. — Amer. J. Med., 1983, 86, 57.
7. DAVIDMAN M., OPSAHE J. — Med. Clin. North Amer., 1984, 68, 301.
7 a. DEVEREUX B. R. — Med. Clin. North Amer., 1987, 71, 813.
8. DOLLERY C. T. — Arterial hypertension in „Cecil text-book of medicine", W. B. Saunders, Philadelphia, 1982, 223.
9. FROHLICH E. D. — Postgraduate Med., 1985, 77, 122.
10. GAMBLE C. N. — Amer. J. Pathol., 1986, 122, 410.
11. GENEST J., KUCHEL O., HAMET P., CARTIN M. — Hypertension, McGrow-Hill, New York, 1983.
12. GHERASIM L., DOROBANȚU M. — Med. Int., 1986, 38, 385.
12 a. GHERASIM L., MOLDOVAN T., DOROBANȚU M. — Fiziopatologia hipertensiunii arteriale esențiale în „Fiziologia și fiziopatologia hemodinamică" (red. Teodorescu-Exarcu I.), Edit. Medicală București, 1985, 432—623.
13. GIFFORD R. W. — Amer. J. Cardiol., 1986, 58, 154.
14. GROSS F. — Triangle, 1984, 24, 139.
15. HALPERN A. K., CUBEDDU L. — Amer. J. Heart, 1986, 111, 363.
16. HJALMARSON A. — Circulation, 1983, 67, 1.
17. HILTON P. J. — N. Engl. J. Med., 1986, 314, 222.
17 bis. HOFFMANN P. — Ther. Woche, 1988, 38, 30, 2127.
18. HORNYCH A. — Les prostaglandines de l'hypertension arterielle, în „Hypertension arterielle" (red. Ph. Tcherdakoff). Sandoz, Paris, 1980, 41.
19. HONSTON M. — Amer. Heart J., 1986, 111, 205.
20. KANNEL W. B. — Amer. J. Med., 1983, 86, 4.
21. KAPLAN M. N. — Systemic hypertension: Therapy in „Heart Disease" (red. Braunwald E.), W. B. Saunders, Philadelphia, 1980.
22. LARAGH J. H. — Conceptual diagnostic and therapeutic dimensions of renin system profiling the hypertensive disorders and of congestive heart failure: four new research frontieres, in „Hypertension and the angiotensin system: therapeutic approach", Doyle A. E., Bearn A. G. (red.), Raven Press, New York, 1984, 47.
23. LARAGH J. H. — N. Engl. J. Med., 1985, 313, 1, 330.
24. LARAGH J. H., BUHLER F., SELDIN D. W. — Frontiers in hypertension research, Springer Verlag, Berlin, 1981.
25. MESSERLI F. H., DEVEREUX R. B. — Amer. J. Med., 1983, 86, 1.
26. MOGA A., CUCUIANU M., ORHA I., VLAICU R. — Hipertensiunea arterială și ateroscleroza, Edit. Medicală, București, 1970.
27. REICHEK N. — Amer. J. Med., 1983, 86, 19.
28. RITZ E., MASARY S. E., HEYDLAND A., SCHAEFER K. — Pathophysiology of renal disease, S. Karger, Basel, 1980.
29. SOKOLOW M., MCILORY M. B. — Clinical cardiology, Lange, Los Altos, 1977.
30. STAMMLER R. — Acta Med. Scand., 1985, 701, 89.
30 bis. STRUMPE O. K. — Ther. Woche, 1989, 39, 244.

Scanned with OKEN Scanner

CAPITOLUL XXXVI

HIPERTENSIUNEA ARTERIALĂ SECUNDARĂ

CONSTANTIN I. NEGOIȚĂ

Spre deosebire de hipertensiunea arterială (HTA) esențială de etiologie încă obscură și interpretată ca o boală multifactorială (I. H. Page), HTA „secundară" se definește ca acea formă de HTA „în care cauza declanșatoare, de obicei unică, este dovedită sau cel puțin probabilă" (J. Moeller, 1970) (113). Întrucît, în unele cazuri, înlăturarea cauzei specifice, printr-o intervenție chirurgicală sau alte procedee, este posibil a duce la normotensiune, i s-au atribuit și calificativul de HTA „curabilă" (190).

EPIDEMIOLOGIE, FRECVENȚĂ

Interpretînd HTA ca o variație cantitativă, iar nu calitativă (G. Pickering) (136), anchetele epidemiologice obișnuite bazate pe măsurarea tensiunii arteriale (TA), referitor la răspîndirea sa în populație, nu pot oferi o informare asupra frecvenței HTA secundare; pentru aceasta sînt necesare un examen clinic minuțios și investigații paraclinice adecvate, în vederea descoperirii unei eventuale cauze, lucru posibil numai în spitale și servicii clinice corespunzătoare. Parcurgînd numeroase anchete epidemiologice care urmăresc a stabili un raport procentual între HTA esențială și HTA secundară, surprinde marea variabilitate a rezultatelor (tabelele I și II), făcînd dificilă în prezent o concluzie unitară. După cum se remarcă din analiza celor 2 tabele — sinteza a mai multor studii epidemiologice efectuate în variate perioade de timp — frecvența HTA secundară din totalul hipertensivilor este cuprinsă între 17 și 65% (tabelul I) și 6—17,4% (tabelul II).

Într-un studiu epidemiologic propriu, cuprinzînd 1 489 hipertensivi (124, 125), raportul HTA secundară/HTA esențială a fost 34/66, dar, dacă facem abstracție de HTA „sclerotică" (a vîrstnicilor), procentul HTA secundare, în experiența noastră, se reduce la 18,3%. De subliniat că frecvența HTA secundare variază în raport cu vîrsta: sub 40 de ani reprezintă 54%, iar peste 40 de ani, 34%, confirmînd astfel o afirmație în genere acceptată că, șansele de a diagnostica o HTA secundară sînt mai

Scanned with OKEN Scanner

Tabelul I

Frecvența (%) formelor etiologice de HTA în diferite clinici
(după H. Losse, 1969, modificat)

Autorii	Bernsmeier	Bock	Holtmeier, Heilmeyer	Robertson și colab.	Policlinica universitară Munster	Dallochio
Anul	1967	1964—1965	1937—1956	1960—1962	1964—1967	1970
Număr de cazuri	5 000	1 106	—	121	1 193	500
HTA esențială %	79,9	83	76,3	35	45,5	76
HTA secundară %	20,1	17	23,7	65	54,5	24
renală	14,0	16,5	19,8	59	37,47	15
endocrină	3,5	0,5	—	3—4	5,95	3
cardiovasculară	2,0	—	—	1—2	10,89	5
neurogenă	0,6	—	—	—	0,17	—

Tabelul II

Etiologia HTA
(după T. Caris, 1985)

Diagnostic (%)	Gifford	Kennedy și colab.	Iimura	Boch și Hilden	Berglund și colab.	Ferguson
Feocromocitom	0,2	0	0,2	0,2	0	0
Sindrom Cushing	0,2	0	0	0	0	0
Hiperaldosteronism	0,5	0,3	0,9	0,4	0,1	0,6
Coarctația aortei	1,0	0	0	0	0,1	0
Stenoză renovasculară	4,0	6,1	0	5,0	0,6	2,8
Nefropatie cronică	5,0	17,2	5,8	12,6	3,6	2,4
HTA esențială	89,0	72,6	87,3	79,3	94,0	89,4
Contraceptive orale	—	—	—	—	—	4,4

Scanned with OKEN Scanner

mari la adulţii tineri, adolescenţi sau copii, precum şi o veche observaţie a lui R. Platt (140), ce scoate în evidenţă distribuţia diferită a HTA esenţiale şi HTA secundare, în relaţie cu vîrsta (fig. 1).

Dacă încercăm a explica deosebirile mari constatate la diversele anchete epidemiologice privitor la repartiţia procentuală a celor 2 forme de HTA, se pot incrimina mai multe elemente: a) felul lotului studiat: se-

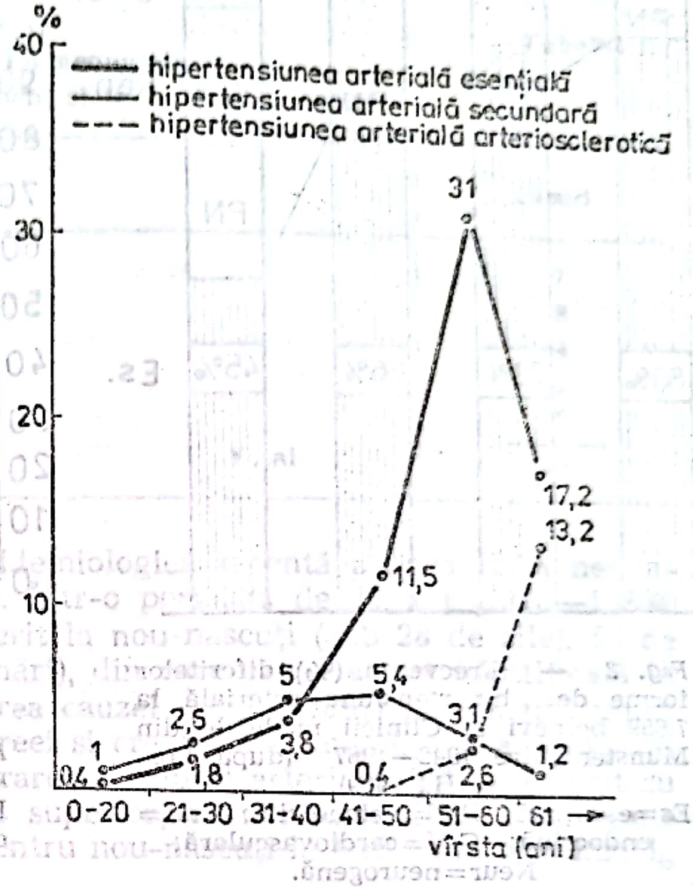


Fig. 1 — Frecvenţa hipertensiunii secundare faţă de cea esenţială şi sclerotică în raport cu vîrsta (statistică proprie, 1970).

lectat sau randomizat, vîrsta, originea etnică şi repartiţia geografică etc.; b) gradul analizei etiologice de aprofundare a investigaţiilor; c) unele deosebiri metodologice; d) perioada de timp la care se referă ancheta epidemiologică (ultimele decenii au dus la progrese în metodele de investigare a noi forme de HTA secundare).

Diferenţele epidemiologice dintre HTA esenţială şi secundară pot fi ilustrate de numeroase date. Sînt de reţinut drept explicaţii:

a) Gradul de aprofundare al investigaţiilor pentru identificarea HTA secundare. Astfel, statistica clinicii universitare din Münster, efectuată în diferite etape, pe un lot de 7 659 cazuri (fig. 2) demonstrează o creştere progresivă a numărului de cazuri de HTA secundară, de la 19,1 la 54,5%, explicată de autori prin îmbunătăţirea posibilităţilor de diagnostic etiologic (citat după 101). O observaţie similară rezultă şi din studiul nostru pe 1 489 cazuri (fig. 3).

b) Nivelul TA: incidenţa hipertensivilor trataţi chirurgical (0,05% pe an — Mayo Clinic), este de 3 ori mai mare la bolnavii cu tensiunea diastolică $\geqslant$105 mm Hg (176).

Scanned with OKEN Scanner

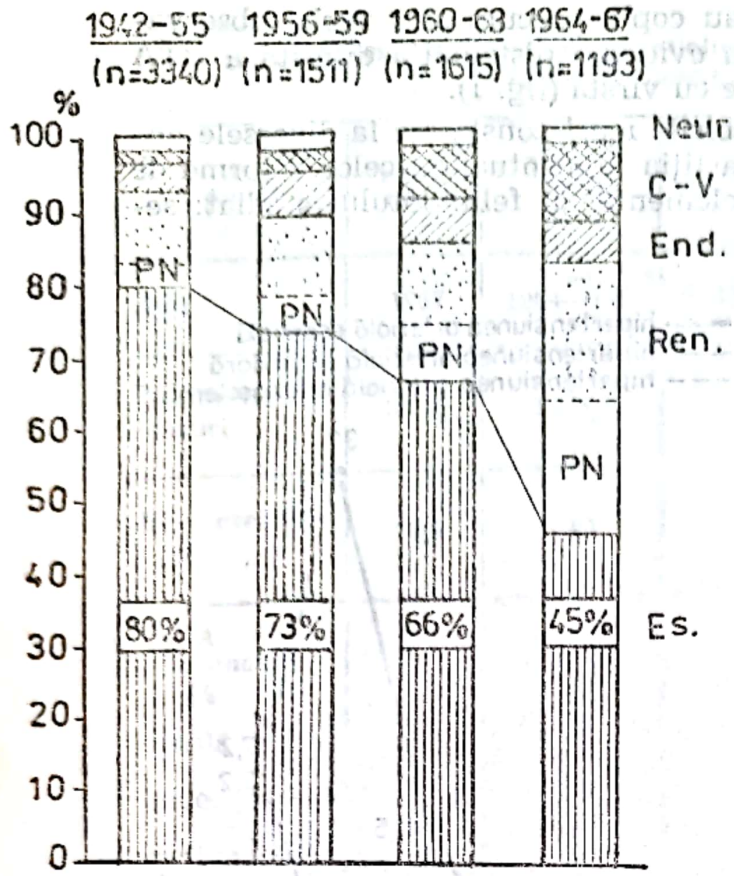


Fig. 2 — Frecvența (%) diferitelor forme de hipertensiune arterială la 7 659 bolnavi ai Clinicii medicale din Münster între 1942—1967 (după Losse H., 1969).
Es=esențială; PN=pielonefrită; End=endocrină; C-V=cardiovasculară; Neur=neurogenă.

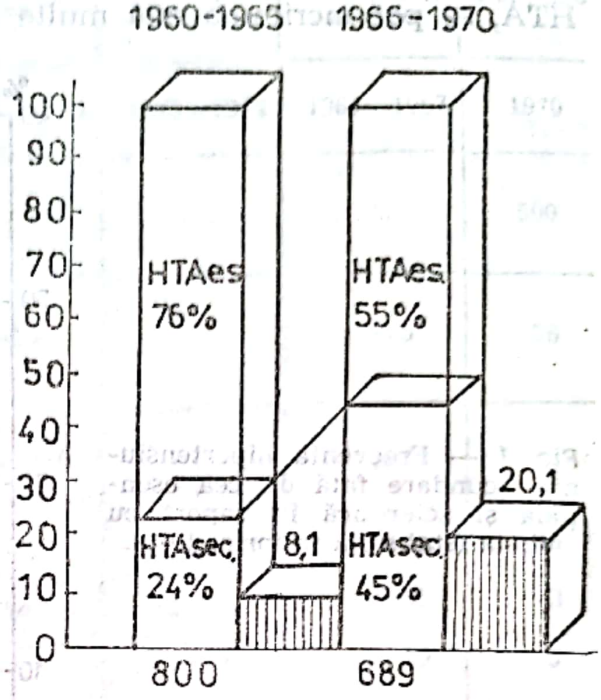
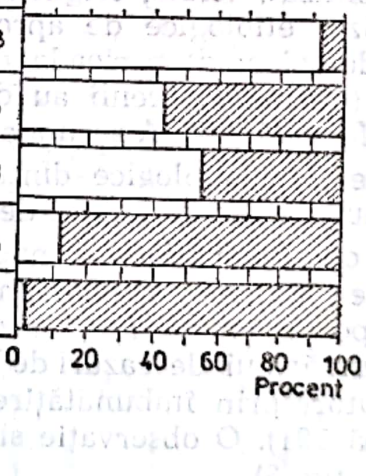


Fig. 3 — Creșterea utilizării UIV — grafic hașurat — și procentul HTA secundare renale în 2 perioade: 1960—1965 și 1966—1970 (statistică proprie, 1970).

Autor, anul Țara	Număr bolnavi	Limitele vîrstei
LONDE și al. 1970 USA	74	4–18
LOGGIE și al. 1973 USA	47	2–15
LOGGIE și al 1975 USA	29	12–18
BÜHLMEYER 1974 RFG	55	0–15
GILL și al 1976 U.K	100	0–15



Hipertensiune primară ☐ secundară ▨

Fig. 4 — Frecvența relativă a hipertensiunii esențiale și secundare, la copii și adolescenți, în 5 studii diferite (după Kallfelz H. C. și Offner G., 1980).

Scanned with OKEN Scanner

c) Vîrsta. Frecvența foarte mare a HTA secundare, în studiul lui P. W. Robertson și colab. (citat după 101 — tabelul I) ar fi lămurită prin faptul că el cuprinde tineri din forțele armate engleze.

În legătură cu vîrsta sînt utile și unele statistici asupra frecvenței HTA secundare la copii și adolescenți (fig. 4). Diferențele de proporții din statisticile analizate se explică, în principal, prin caracterul neselecționat sau selectiv al loturilor.

Tabelul III

HTA neonatală

(după K. F. Buchi și R. L. Siegler, 1986)

Cauze	Cazuri
Necroză tubulară acută	7
Anomalii vasculare renale	8
Anomalii structurale renale	4
Nefrită interstițială	2
Coarctația aortei	2
Total	23

Datele dintr-o anchetă epidemiologică recentă asupra HTA neonatale sînt tot atît de interesante. Într-o perioadă de 10 ani (1973—1983), Buchi și Siegler (26) au descoperit la nou-născuți (sub 28 de zile), 53 de cazuri de HTA (0,7% din internări), din care cauza a fost identificată la 23 (43%) (tabelul III). În favoarea cauzei renale (68%) pledau un sumar de urină patologică, creșterea ureei și creatininei sanguine și a activității reninei plasmatice (ARP). Măsurarea tensiunii arteriale (TA) s-a făcut cu un aparat Doppler la membrul superior, definindu-se HTA o tensiune arterială sistolică >90 mmHg pentru nou-născuți la termen și >80 mmHg pentru copiii prematuri.

Apare evident că se confruntă două opinii: 1) s-a supraapreciat frecvența HTA secundare (Sokolow); 2) s-a subestimat incidența reală a HTA secundare, privind uneori un important număr de cazuri cu o soluție terapeutică radicală, punct de vedere pe care-l împărtășim.

EVALUAREA BOLNAVULUI

Pentru ca depistarea cazurilor de HTA secundare să sporească, sînt necesare două lucruri: internistul, cardiologul și medicul în general să gîndească mai des la aceste cauze; să se folosească o explorare mai completă pentru persoanele cu HTA, rezumarea examenelor doar la măsurarea TA și analiza sumară de urină, dozarea ureei sanguine, radiologia toracică și examenul fundului de ochi, fiind insuficiente (125).

În practică, se pun două probleme: a) care sînt simptomele și semnele fizice — „markerii" — ce trebuie să atragă atenția asupra unei HTA secundare; b) cum să se procedeze la evaluarea unui hipertensiv, în vederea depistării unei eventuale cauze („bilanț etiologic" — M. Olmer).

Scanned with OKEN Scanner

A. **Anamneza.** Un interogatoriu minuțios poate aduce elemente valoroase pentru diagnosticul etiologic al HTA.

Inițial se va căuta a stabili vîrsta apariției HTA, fapt deseori îngreuiat prin ignorarea valorilor tensionale de către pacient sau evoluția asimptomatică — o bună perioadă de timp — a HTA. Semnificația etiologică a momentului descoperirii HTA este esențială: o coarctație de aortă se manifestă încă din copilărie, în majoritatea cazurilor sub 25 de ani; HTA renovasculară poate apărea fie înainte de 35 de ani, fie după 50—55 de ani, în timp ce după 65 de ani, șansa ca HTA să fie „sclerotică" este foarte mare.

Agregarea familială a HTA, la rudele de gradul 1 și 2, ar pleda major pentru forma esențială; afirmația o socotim mult exagerată, deoarece în HTA renală (exemple: rinichii polichistici, HTA renovasculară) sau feocromocitom, se poate găsi HTA la rudele apropiate.

Date interesante poate aduce chestionarul pacientului hipertensiv, prin scoaterea în evidență a unor întîmplări sau simptome evocatoare sintetizate în mai multe tipuri de fișe medicale (125).

Ancheta anamnestică nu va uita, de asemenea, două aspecte: folosirea de medicamente, de exemplu, laxative pe bază de reglisă, carbenoxolon, contraceptive orale, analgezice, corticosteroizi, anorexigene, inhibitori MAO; eventuale intoxicații cu plumb, thaliu, oxid de carbon sau chiar alcool (precipitînd, de exemplu, o criză de porfirie acută intermitentă).

B. **Examenul fizic** este capabil, uneori, să aducă noi elemente orientative în favoarea unei forme de HTA secundară.

Rareori, chiar habitus-ul general poate fi sugestiv, spre pildă, în sindromul Cushing sau acromegalie. Modificări brutale ale culorii feței (roșeață/paloare) sau o neurofibromatoză cutanată, pot fi întîlnite în feocromocitom. Striuri violacee, acnee și hirsutism, în prezența și altor semne fizice caracteristice (obezitate tronculară, facies „lunar" etc.) pot identifica ușor un sindrom Cushing drept cauză primară a unei HTA.

Palparea arterelor poate fi revelatorie. Dispariția sau slăbirea pulsului arterial la femorală, în comparație cu artera carotidă, exprimă o coarctație de aortă, caz în care o inegalitate a pulsului radial relevă o formă atipică a stenozei istmului Stahel. Tot în coarctație de aortă, nu rareori, se pot palpa arterele intercostale în timp ce în poliarterita nodoasă cu HTA se pot depista, excepțional, noduli albicioși, mici, de-a lungul arterelor mijlocii și mici. Tahicardia este specifică pentru feocromocitom, sindromul hiperkinetic beta-adrenergic sau hipertiroidism.

Însăși măsurarea TA poate oferi informații folositoare. Evoluția sa în crize însoțită de hipotensiune arterială uneori evocă un feocromocitom. Hipotensiunea arterială se poate găsi — mai rar — și la bolnavi cu aldosteronism primar sau hipertensiunea renovasculară. Creșterea marcată a TA diastolice pledează pentru originea renală, după cum creșterea izolată a tensiunii diastolice se întîlnește în HTA cardiovasculară prin debit cardiac mărit. Prezența a două regimuri tensionale: hipertensiune în jumătatea superioară, hipotensiune în jumătatea inferioară a corpului, este caracteristică coarctației de aortă.

Palparea abdominală poate fi edificatoare: rinichi mari bilateral sugerează rinichi polichistic, pe cînd nefromegalia unilaterală, tumoră

Scanned with OKEN Scanner

renală (feocromocitom, tumoră Wilms) sau hidronefroză (nefropatie obstructivă). Palparea, în feocromocitom, poate declanșa o criză hipertensivă. În pielonefrita cronică, punctele costo- sau vertebromusculare pot fi dureroase, iar semnul Giordano pozitiv.

La auscultația atentă abdominală, în epigastru sau hipocondrul drept sau stîng se pot descoperi uneori sufluri, expresia unei HTA renovasculare. Prezența a două componente sistolică și diastolică a suflului din epigastru, precum și auscultația sa în hipocondrul drept sau stîng, crește probabilitatea unei leziuni a arterei renale (27). În schimb, la persoane

Tabelul IV

Hipertensiuni arteriale secundare — date clinice

Cauza HTA secundare	Semne fizice evocatoare
Coarctația de aortă	Diminuarea/abolirea pulsului femoral, regim diferit al presiunii arteriale la membrele superioare și inferioare
Feocromocitom	Cefalee intensă, tahicardie, sudorație intensă, hipotensiune ortostatică, hiperglicemie/glucozurie
Aldosteronism primar	Slăbiciune musculară, aritmii cardiace, tetanie, nicturie, hipotensiune ortostatică
Sindrom Cushing	Obezitate tronculară, „moon face", *striae rubiae*, acnee, hirsutism
Glomerulonefrită	Edeme maleolare și/sau palpebrale, HTA diastolică predominant
Rinichi polichistic	Rinichi mari palpabili bilateral
Nefropatie obstructivă	Hidronefroză unilaterală
Insuficiență renală cronică	Tabloul uremiei cronice
HTA renovasculară	Sufluri abdominale în epigastru și hipocondru

trecute de 50—60 de ani, suflurile pe aorta abdominală se pot întîlni atît la normotensivi cît și la hipertensivi. Sufluri stenotice se pot auzi și în coarctația de aortă, în spațiul 2—3 intercostal, parasternal sau interscapulovertebral stîng.

Principalele indicații pe care le oferă semnele fizice ce sugerează suspiciunea unei cauze de HTA secundară, sînt rezumate în tabelul IV.

C. **Explorări paraclinice.** Nu totdeauna examenul clinic este elocvent pentru o formă de HTA secundară și chiar atunci cînd aspectul clinic îndrumă clar spre o cauză specifică, executarea, spre confirmarea ipotezei bănuite, a unor examene paraclinice, este indispensabilă. Recomandarea lor se va face gradat, de la cele mai simple, ușoare, spre cele complicate, mai dificile tehnic, dar mai specifice, pe baza supozițiilor etiologice clinice. Nu în ultimul rînd se vor cîntări și șansele terapeutice (criteriu cost/beneficiu).

Se pot deosebi (tabelul V): 1. analize de laborator de rutină (obligatorii) și 2. analize de laborator speciale (complementare).

1. *Analize de rutină (obligatorii).* Frecvența mare a HTA renale cere o atentă examinare a urinii. Proteinuria în primul rînd (peste

Scanned with OKEN Scanner

1,0 g/‰) se întîlnește în glomerulonefrite și pielonefrite, în colagenoze, HTA malignă, tuberculoză renală, glomeruloscleroza diabetică. Hematuria predomină în glomerulonefritele hipertensive, leucocituria în pielonefrita cronică. O hematurie poate dezvălui o tuberculoză urinară, un rinichi polichistic sau o tumoră renală. Culturile din urină, atît pentru germeni banali, cît și pentru b. Koch sînt adesea indispensabile. O hipostenurie demască o insuficiență renală latentă.

Tabelul V

Analize de laborator în diagnosticul etiologic al HTA
(după C. I. Negoiță, 1975, modificat)

I. *De rutină (obligatorii).*	II. *Speciale (complementare)*
Urină: albumină, hematii-leucocite testul Addis-Hamburger cilindri leucocitari celule Sternheimer-Malbin clearance creatinină culturi: germeni banali b. Koch Sînge: creatinină, uree, glucoză electroliți: potasiu, sodiu, rezerva alcalină acid uric, calciu hematocrit fenomenul LE Urografie intravenoasă standard Teleradiografie toracică AVM urină Fund de ochi	radiologice: UIV minutată pielografie ascendentă arteriografie renală selectivă cistografie retrogradă ecografie abdominală computertomografie radioizotopice: nefroangiograma izotopică „split tests" biochimice: metanefrine și catecolamine în urină catecolaminele plasmatice (etajat) aldosteronul — concentrație plasmatică și excreție urinară DOC, corticosteron, 18-OH corticosteron, cortisolul în plasmă și cetosteroizii în urină bioptice: puncție biopsie renală biopsie musculo-cutanată

În sînge, dozările biochimice obligatorii sînt înscrise în tabelul V.

În completarea acestor teste de rutină, adesea sînt necesare:

— urografia intravenoasă (UIV), uneori „cheia" multor cauze de HTA renală; de exemplu: nefropatie obstructivă, mic rinichi unilateral, malformații renourinare, rinichi polichistic, tuberculoză renală etc.;

— radiografia toracică pentru evidențierea eroziunilor costale din coarctația aortei și a siluetei cardioaortice;

— dozarea acidului vanil-mandelic (AVM), ca un „screening" pentru feocromocitom, cunoscute fiind formele atipice sau cu HTA persistentă.

2. *Analize speciale (complementare).* Alegerea lor se va face în funcție de ipoteza clinică, bazată pe etapele anterioare. Executarea lor impune internarea hipertensivului în servicii specializate, dotate corespunzător și cu personal competent.

O HTA renovasculară impune UIV minutată, arteriografie renală selectivă, iar pentru „funcționalitatea" sa (importantă pentru decizia operatorie), probe renale separate, testul cu saralasină și dozarea ARP în

Scanned with OKEN Scanner

venele renale, cu calcularea raportului parte bolnavă/parte sănătoasă (>1,5—1,7).

Pentru confirmarea feocromocitomului, deosebită valoare o are dozarea catecolaminelor și metanefrinelor urinare, localizarea bazîndu-se pe ecografie abdominală, tomografie computerizată și — astăzi mai rar — retropneumoperitoneu.

În aldosteronismul primar, importanță decisivă are dozarea ARP (joasă și nestimulabilă), în asociere cu dozarea excreției urinare și concentrației plasmatice a aldosteronului. ARP este foarte crescută în foarte rarele tumori secretante de renină. În deficitul de 17 alfa-hidroxilază, aldosteronul este normal sau scăzut, în schimb DOC — ca și pregnandiolul — sînt crescute. Dozarea cortisolului în plasmă este indispensabilă diagnosticului de sindrom Cushing.

Biopsia musculocutanată certifică de multe ori poliarterita nodoasă drept cauză a HTA. Puncția biopsie renală este rar folosită, în diagnosticul etiologic al unei HTA de cauză neclară, riscul hemoragic persistînd chiar în condițiile controlului riguros al TA. Indicațiile și contraindicațiile puncției biopsii renale sînt prezentate în tabelul VI.

Încheind considerentele referitor la *bilanțul etiologic* al unui hipertensiv, se cere a da două răspunsuri:

Tabelul VI

Indicațiile și contraindicațiile puncției biopsie renală în diagnosticul HTA
(după J. Jannecke, 1974, modificat)

Indicații	*Contraindicații*
Urină: albuminurie și sediment patologic de cauză neclară	Rinichi mic
Suspiciune de: glomerulonefrită (oligosimptomatică)	Rinichi unic
pielonefrită cronică	Diateză hemoragică
nefropatie de sarcină	Stare generală alterată
atingere renală în colagenoze (PAN, LED), sindromul Kimmelstiel-Wilson	Valori foarte mari ale TA
nefropatie analgezică	Insuficiență renală (ureea peste 1 g‰)
sindrom nefrotic	Rinichi polichistic

1. Cui să se adreseze variatele investigații sau cît de departe trebuie extinse analizele speciale, complementare? În tabelul VII sînt prezentate acele situații clinice, în care diagnosticul etiologic de HTA, fiind neclar, obligă la o cercetare a cauzei primare.

2. Unde să se efectueze explorările? O mare parte a analizelor de rutină sînt accesibile serviciilor ambulatorii, dar *pentru analizele speciale, internarea apare obligatorie.*

Între atitudinea reținută a celor care se îndoiesc de șansele depistării unei cauze a HTA și a valorii terapiei cauzale și cei care exagerează prin folosirea abuzivă a unor tehnici, medicul va trebui să judece răspunderea de a ignora o HTA secundară. A pune o trăsătură de egalitate între constatarea unor valori tensionale crescute patologic și diagnosticul

Scanned with OKEN Scanner

de HTA esențială, cu sancționarea unei medicații antihipertensive pe viață, ni se pare o atitudine greșită actualmente. Neexagerînd nici într-un sens, nici în celălalt, împărtășim convingerea că un efort sporit, dirijat spre efectuarea unui bilanț etiologic cît mai amănunțit posibil, prin lărgirea metodelor de investigație, va crește numărul cazurilor de HTA secundară.

Tabelul VII

Situații clinice care impun cercetări speciale privind cauza HTA
(după J. G. G. Ledingham, 1984, modificat)

- Tablou clinic sugestiv pentru o HTA secundară
- Hipertensivi sub 30—40 ani (unii autori nu fixează limita de vîrstă)
- Anomalii sanguine: uree/creatinină, K, RA, glucoză, hematocrit
- Anomalii ale sumarului de urină: proteinurie, hematurie, glucozurie
- Rezistență la medicația antihipertensivă (corect urmată de bolnav)
- HTA malignă

CLASIFICARE

Cauzele HTA secundare sînt multiple și de-a lungul timpului au fost propuse numeroase clasificări etiologice (97, 110, 114, 125, 137, 138, 155, 186, 188).

Tabelul VIII sintetizează cauzele HTA secundare.

Cîteva observații pe marginea acestei clasificări sînt lămuritoare:

- În fapt se pot izola patru grupe mari de HTA secundară: 1) renală; 2) endocrină; 3) cardiovasculară și 4) din unele boli nervoase („neurogenă"). HTA medicamentoasă și cea din cursul sarcinii (gravidică) sînt mai dificil clasificabile, mecanismele lor patogenice apropiindu-se fie de HTA endocrină, fie de HTA renală.
- Frecvența diverselor forme etiologice de HTA secundară este mult diferită, unele din ele fiind foarte rare;
- Numai o parte din HTA secundare sînt curabile.

În afara criteriului etiologic, s-au mai folosit și alte criterii pentru clasificare: criteriul „curabilității", cel sfigmomanometric (creșteri izolate ale tensiunii sistolice sau atît ale tensiunii sistolice cît și diastolice), al frecvenței sau al ARP. Privită din aceste unghiuri, HTA secundare se pretează la cîteva clasificări, ce prezintă interes pentru practica medicală.

a) Criteriul curabilității combinat cu cel sfigmomanometric este sintetizat în tabelul IX.

Pe baza aceluiași criteriu, al curabilității, Yoshinaga (190), în 1974, enumera următoarele cauze de HTA, ca putînd fi înlăturate radical: feocromocitom, aldosteronism primar, sindrom Cushing, deficit de 17-alfa-hidroxilază, tumoră producătoare de renină, HTA renovasculară și coarctația de aortă.

Dollery (48) are un mod de abordare puțin diferit în această privință. Pentru el „problema diagnosticului la un pacient hipertensiv este cum să detectăm un număr cît mai mare posibil din cauzele rare, curabile, fără a expune milioane de bolnavi lipsiți de acești factori, la inves-

Scanned with OKEN Scanner

Tabelul VIII

Cauzele hipertensiunii arteriale secundare

I. *Hipertensiunea renală*

A. Renoparenchimatoasă
- — Nefropatii glomerulare
- — Nefropatii tubulointerstiţiale (pielonefrite cr.) — eventual consecutiv unei nefropatii obstructive
- — Nefroangioscleroze
- — Colagenoze
- — Boli metabolice: glomeruloscleroza diabetică, guta
- — Rinichiul polichistic
- — Micul rinichi unilateral (congenital, inflamator sau vascular)
- — Insuficienţa renală cronică sau la hemodializaţi
- — Tuberculoza renală
- — Diverse afecţiuni urologice
- — Tumori secretante de renină

B. Hipertensiunea renovasculară

a) prin stenoză ateromatoasă a arterei renale
b) prin displazie renală (4 tipuri anatomice)
c) prin compresiune externă renală

II. *Hipertensiunea endocrină*

— suprarenaliană
- a) corticală — aldosteronism primar (sindrom Conn) sau hiperplazie difuză (hiperaldosteronism idiopatic)
- — defecte enzimatice
- — sindrom Cushing
- b) medulară — feocromocitom
- — paragangliom (extraadrenal)

— alte endocrinopatii: acromegalie, hiperparatiroidism primar, hipertiroidism
— hipertensiunea medicamentoasă
— hipertensiunea de sarcină

III. *Hipertensiunea cardiovasculară*
- — Coarctaţia de aortă
- — Hipertensiunea arteriosclerotică
- — Sindromul hiperkinetic beta-adrenergic
- — Hipertensiuni sistolice diverse

IV. *Hipertensiunea din unele boli neurologice*
- — tumori — traumatisme cerebrale
- — poliomielită, encefalită, meningită
- — sindrom Guillain-Barré

tigaţii inutile şi neplăcute". Soluţia rezidă în folosirea de teste „screening" şi reconsiderarea diagnosticului de HTA esenţială la bolnavi trataţi corect, a căror evoluţie clinică este atipică.

b) Criteriul frecvenţei (tabelul X) este aleatoriu.

În scop general orientativ, tabelul XI redă două statistici ce vizează repartiţia procentuală a principalelor forme de HTA secundară, în populaţia generală şi în clinici de specialitate, cu diferenţele lor frapante.

Scanned with OKEN Scanner

Tabelul IX

Hipertensiuni curabile
(după J. P. Merill, 1970)

HTA numai sistolice	HTA sistolodiastolice
Tirotoxicoză Anemie Fistulă arteriovenoasă	Coarctație de aortă Feocromocitom Aldosteronism primar Sindrom Cushing Hiperfuncție corticosuprarenală HTA renală unilaterală Tumoră cerebrală Tumori hipofizare Creșterea volumului intravascular Eclampsie Policitemie/poliglobulie

Cum era de așteptat, frecvența cauzelor HTA secundare variază în raport cu vîrsta pacientului. În acest sens, edificator este tabelul XII, care urmărește evoluția cauzelor HTA secundare la copil și adolescent (83).

c) După nivelul ARP se deosebesc 3 mari grupe de HTA: cu renina scăzută, cu renina crescută și cu renina normală. Deși interesul inițial manifestat pentru semnificația reninemiei a scăzut, totuși o oarecare orientare etiologică poate fi oferită din dozarea ARP în sîngele periferic (tabelul XIII).

Tabelul X

Hipertensiuni arteriale secundare — clasificare după criteriul frecvenței

Cauze *frecvente*	Cauze *rare*	Cauze *foarte rare*
Glomerulonefrită cronică	Feocromocitom	Tumori renale (reninoame)
Pielonefrită cronică	Aldosteronism primar	Tumoră Wilms
HTA renovasculară	Sindrom hiperkinetic	Hipoplazie segmentară Ask Upmark
HTA sclerotică	Mic rinichi unilateral	Hiperplazie corticosuprarenală (deficite enzimatice)
Nefropatie obstructivă	Colagenoze (PAN, LED)	Hiperparatiroidism primar
Coarctație aortică	Tuberculoză renală	Hipertiroidism
Rinichi polichistic	Nefropatie gravidică	Acromegalie
Sindrom Cushing	Insuficiență renală terminală	HTA „neurogenă“
	Insuficiență aortică	HTA medicamentoasă
	Bloc atrioventricular gradul 3	Hematom pericapsular
		Fistulă arteriovenoasă
		Nefrită Henoch-Schönlein
		Sindrom Guillain-Barré
		Microangiopatie trombotică renală

Scanned with OKEN Scanner

Tabelul XI

Prevalența diferitelor forme de HTA în populația generală și în clinici de specialitate
(după G. H. Williams, E. Braunwald, 1987)

Diagnostic	Populația generală %	Clinici de specialitate %
Hipertensiunea *esențială*	92—94	65—85
Hipertensiunea *renală*:		
parenchimatoasă	3—3	4—5
renovasculară	1—2	4—16
Hipertensiunea *endocrină*:		
aldosteronism primar	0.3	0,5—12
sindrom Cushing	0,1	0,2
feocromocitom	0,1	0,2
indusă de contraceptive orale	2—4	1—2
Diverse	0,2	1

FORME ETIOLOGICE SPECIFICE DE HIPERTENSIUNE ARTERIALĂ SECUNDARĂ

I. HIPERTENSIUNEA RENALĂ

Se denumește drept HTA renală orice HTA în relație cu o boală renală (Fröhlich) (65), fie că este vorba de leziuni ale arterelor renale extrarenale (aterosclerotice sau neaterosclerotice) sau leziuni vasculare intrarenale (nefroangioscleroză, arteriolită necrozantă), fie leziuni paren-

Tabelul XII

Cauze mai frecvente de HTA secundară la diverse grupe de vîrstă
(după H. C. Kallfelz, G. Offner, 1980)

Nou-născuți	Coarctația de aortă Stenoza arterei renale Rinichi polichistic
Sugari și copii mici	Coarctația de aortă Procese renovasculare Uropatia obstructivă Tumoră Wilms Rinichi polichistic Neuroblastom
Preșcolari	Procese renovasculare Rinichi polichistic Pielonefrită Hidronefroză
Școlari și adolescenți	Procese renovasculare Nefropatii parenchimatoase

Scanned with OKEN Scanner

Tabelul XIII

Forme de HTA secundare în raport cu nivelul ARP

Nivel ARP	%	Caracteristici	Forma HTA secundare
scăzut	aprox. 30	volum extracelular crescut, diureticele au efect bun, evoluție mai puțin severă	aldosteronism primar sindrom mineralocorticoid (deficite enzimatice)
înalt	aprox. 15	tensiunea diastolică crescută, leziuni vasculare retiniene importante, proteinurie, adesea complicații cardiovasculare, evoluție severă, beta-blocantele eficiente (în genere)	HTA malignă tumori secretante de renină tumoră Wilms HTA renovasculară (parțial) insuficiență renală acută feocromocitom (uneori)
normal	aprox. 55		fără semnificație deosebită

chimatoase variate (glomerulopatie, nefrită tubulointerstițială sau boală chistică ș.a.), compresiuni extrarenale (exemple: hematom perirenal sau fibroză retroperitoneală) sau stadii terminale ale insuficienței renale (HTA renoprivă). Numeroase cercetări experimentale și fapte clinice (dintre care celebră este observația lui Richard Bright (1827—1836) au dovedit irefutabil legătura cauzală dintre rinichi și HTA, diversele mecanisme presoare (tabelul XIV), participînd variabil la patogeneza acestor HTA renale.

Schütterle și Dicker (156) consideră că pentru a fi de origine renală, o HTA trebuie să îndeplinească două condiții: 1) existența concomitent cu HTA a unei nefropatii; 2) o relație cronologică între nefropatie și HTA.

Truniger face deosebire între nefropatie hipertensivă (secundară), HTA nefrogenă și lipsa oricărei legături cauzale între HTA și nefropatie.

Tabelul XIV

Mecanisme presoare în HTA renală
(după E. D. Frohlich, 1973)

- Mecanic
- Substanțe renopresoare: activarea sistemului renină-angiotensină-aldosteron
- Substanțe renodepresoare: micșorarea formării substanței depresoare (prostaglandine, kalicreină); peptid natriuretic atrial-ANP ș.a.
- Exces de catecolamine: adrenalină, noradrenalină, dopamină
- Volum lichide: intravascular, extracelular, intracelular
- Factori nervoși: transmitere, depozitare, eliberare, reutilizare, răspuns
- Factori endocrini: corticosuprarenală, paratiroidă, tiroidă, hormon de creștere, ANP (?)

Scanned with OKEN Scanner

O trăsătură morfofuncțională a HTA renale o constituie micșorarea parțială sau totală a irigației renale, mai mult sau mai puțin exprimată. Pentru Stamey (citat după 87) este suficientă reducerea cu 12% a fluxului sanguin renal pentru a declanșa HTA. Reluînd nu de mult argumentația în sprijinul ischemiei renale, ca mecanism patogenic principal în HTA (nu numai renală), Goldblatt sublinia că sediul obstrucției, în circulația arterială renală, poate fi nu numai extrarenal (clasica HTA renovasculară), ci și intrarenal. Figura 5 reproduce cele mai importante posibilități etiologice ale ischemiei renale.

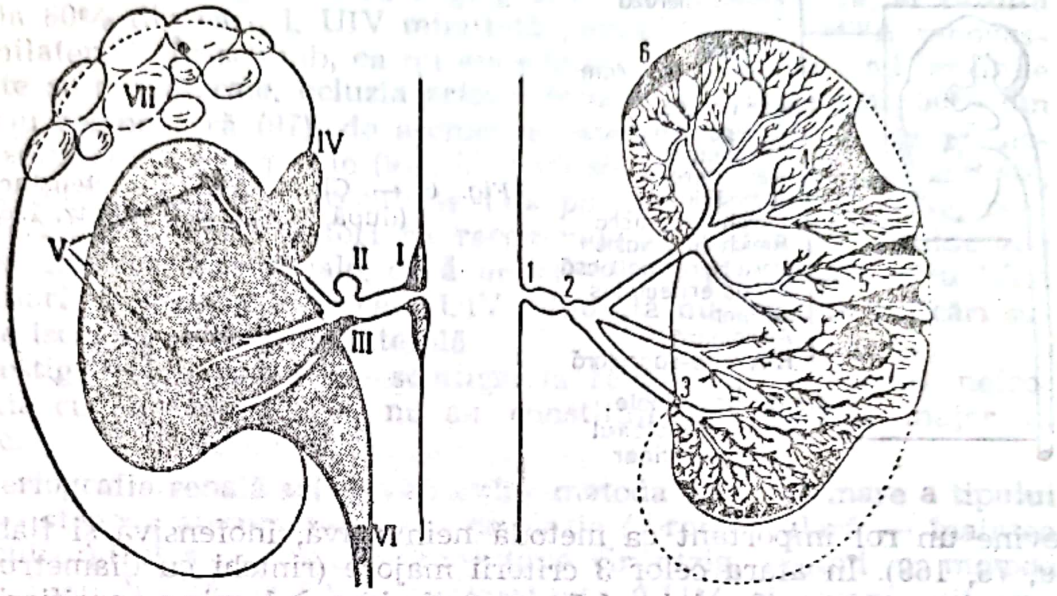


Fig. 5 — Reprezentare schematică a celor mai importante posibilități etiologice ale unei ischemii globale sau parțiale renale. I=Compresiunea arterei renale prin aterom al aortei; II=Anevrism al arterei renale; III=tromboză sau embolie; IV=compresiunea arterei renale sau a unui segment de arteră prin tumoare; V=trombangeită obliterantă; VI=obstrucție prin calcul cu hidronefroză; VII=rinichi polichistic.
1=stenoza arterei renale prin ateroscleroză; 2=stenoza arterei renale prin hiperplazie fibromusculară; 3=stenoza unui segment de arteră; 4=cicatrice pielonefritică; 5=arterioloscleroză; 6=perinefrită; 7=ischemie glomerulară (glomerulonefrită).

Un alt mod de a împărți HTA renală, tot pe baza criteriului etiologic, este cel reprezentat schematic în figura 6, după Hirsch și Gaumitz (81): cauze prerenale, renale și postrenale.

În volumul de „Boli renale" al Tratatului de Medicină Internă (Editura medicală, 1987) sînt tratate principalele probleme ale HTA de origine renală. În prezentul capitol vor fi prezentate numai unele aspecte de interes deosebit.

HIPERTENSIUNEA RENOVASCULARĂ

Confirmînd la om cercetările experimentale ale lui Goldblatt (1934), HTA renovasculară a devenit una dintre cele mai importante HTA secundare. Frecvența sa este dificil de apreciat: 2—5% din populația hipertensivă sau 3—5% din HTA severă tratată în spital și numai 1% din HTA

ușoară urmărită în servicii ambulatorii (Dollery) (48). Pentru Kaplan (84), ar reprezenta sub 2% din HTA întîlnită la adulți, dar cu mari variații în literatura de specialitate (între sub 1% pînă la 20%), în raport cu selecția cazurilor și interpretarea nediscriminatorie a termenilor (HTA renovasculară versus „boală" renovasculară).

Orientarea diagnosticului spre HTA renovasculară este oferită de indicii clinici (tabelul XV), dar UIV cu secvență rapidă („minutată") îi

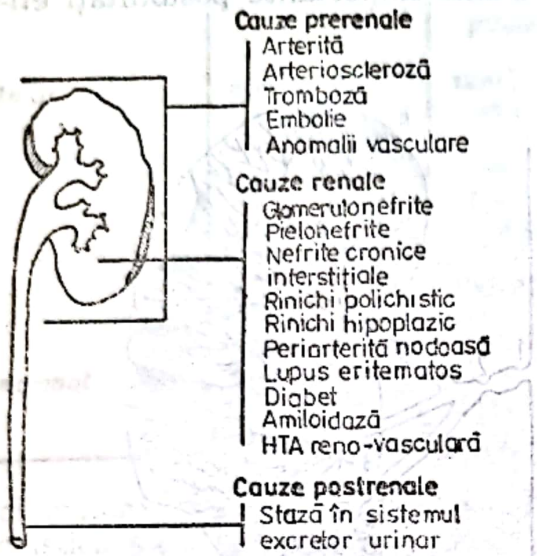


Fig. 6 — Clasificarea hipertensiunii renale (după Hirsch și Gaumitz, 1969).

revine un rol important ca metodă neinvazivă, inofensivă și fiabilă (27, 49, 78, 163). În afara celor 3 criterii majore (rinichi cu diametrul longitudinal mai mic — minim 1,5 cm, întîrziere $\geqslant 1$ min a opacifierii pielocaliceale și concentrație mai mare a substanței de contrast pe clișeele tardive — „imagine prea frumoasă" de partea rinichiului stenozat), există și

Tabelul XV

Elemente clinice și urografice în favoarea unei HTA renovasculare

— Anamneză familială negativă referitor la HTA
— HTA severă la un bolnav sub 30 ani (tensiune diastolică 120 mm Hg)
— Agravarea bruscă a unei HTA stabile la persoane peste 55 ani
— Sufluri sistolodiastolice în epigastru, iradiate lateral
— Semne orientative la UIV minutată:
• diferență >1,5 cm în lungimea rinichilor
• întîrzierea opacifierii pielocaliceale și nefrogramei de partea bolnavă
• hiperconcentrație tardivă și întîrzierea spălării substanței opace de partea bolnavă („imagine prea frumoasă")
— Răspuns slab la medicația antihipertensivă (mai bun la inhibitorii ACE)

alte semne morfofuncționale în favoarea unei HTA renovasculare: aspect gracil, „spastic", al căilor excretorii urinare (expresie a debitului urinar scăzut); rinichi mut, dar vizualizat prin pielografie ascendentă; defect în configurația marginii renale (infarct segmentar); ancoșe pe marginea bazinetului și ureterului (dovadă a circulației arteriale colaterale); ptoză renală >7,5 cm. În legătură cu asimetria celor doi rinichi, ținînd seama că,

în majoritatea cazurilor, rinichiul drept este în mod normal mai mic decît cel stîng, se va acorda semnificație diagnosticului doar atunci cînd suma algebrică rinichi stîng/rinichi drept va fi superioară lui +2 sau inferioară lui —1,5 (78, 163).

Testul spălării *(wash-out)* cu uree sau furosemid i.v., efectuat la sfîrșitul UIV și apreciat inițial (61, 78) a sensibiliza semnele urografice de HTA renovasculară, este căzut astăzi în desuetudine. În plus, UIV poate descoperi și alte cauze de HTA renală: rinichi mic pielonefritic sau congenital, rinichi polichistic, tumoră renală, tuberculoză renală etc. Confruntînd datele urografice cu angiografia renală ulterioară, ar rezulta că pînă la 80% din cazuri, UIV minutată poate depista o HTA renovasculară unilaterală. În schimb, ea nu apreciază corect datele cînd leziunile stenozante sînt bilaterale, ocluzia arterei renale prea mică (sub 50% din lumen) sau segmentară (97); de asemenea este lipsită de valoare predictivă a rezultatelor chirurgicale (97). UIV cu secvență rapidă este grevată, de un procent variabil, de rezultate fals pozitive și fals negative, ceea ce îi determină pe unii autori să recomande a se lua în considerație efectuarea arteriografiei renale, dacă indicii clinici pledează pentru HTA renovasculară, în condițiile în care UIV minutată nu arată modificări sugestive de ischemie renală unilaterală.

Investigațiile izotopice — scintigrafia renală cu TC^{99} sau nefroangiografia cu Hipuran I^{131} — nu au constituit un progres major în diagnostic.

Arteriografia renală selectivă rămîne metoda de confirmare a tipului leziunii — stenoză ateromatoasă sau displazie fibromusculară — înaintea actului chirurgical sau dilatației percutane Grüntzig. Fiind o metodă invazivă și nu lipsită de riscuri (mortalitate 0,11% și complicații majore 1,2%, conform unui studiu cooperativ al HTA renovasculare) (citat după 27), arteriografia renală este rezervată acelor cazuri, în care clinica și UIV minutată sugerează net probabilitatea unei HTA renovasculare și există, totodată, șansa unui tratament prin angioplastie sau chirurgical eficient. Aceasta ridică problema dovedirii unei relații de cauzalitate între obstrucția arterei renale și HTA, cu alte cuvinte a „funcționalității" sale.

Cum metoda explorării funcționale separate a rinichilor („split tests"), cu stabilirea unor raporturi (Howard Stamey, Rapaport), cît și testul cu saralazină sînt practic părăsite (primul fiind dezagreabil, greu de acceptat de bolnavi, iar cel de al doilea lipsit de specificitate), actualmente se acordă un credit mai mare dozării ARP în cele două vene renale, cu stabilirea raportului parte bolnavă/parte sănătoasă. Cele două statistici, după Marks și colab. (84), prezentate în tabelul XVI sînt încurajatoare, cu privire la valoarea predictivă a ARP în aprecierea curabilității chirurgicale a unei HTA renovasculare unilaterale. Depleția sodată prealabilă care stimulează secreția de renină (regim fără sare, diuretice, vasodilatatoare, „tilting"), mărește valoarea predictivă a testului, accentuînd diferențele nivelului reninei între rinichiul ischemiat și cel contralateral (27, 61). Capacitatea acestei metode de a identifica bolnavi cu HTA renovasculară, ce vor beneficia de actul chirurgical, se apreciază în jur de 90%. În opoziție, datele obținute de Sellars și colab. (60), pe 37 cazuri operate, în 10 ani, duc la concluzia că „acest raport nu are

Scanned with OKEN Scanner

Tabelul XVI

Rezultate operatorii la hipertensivi cu stenoză unilaterală a arterei renale principale în legătură cu raportul reninei în venele renale
(după L. S. Marks și colab., 1976)

	Număr pacienți	Pacienți cu lateralizarea raportului reninei în venele renale		Pacienți fără lateralizarea raportului reninei în venele renale	
		vindecare/ ameliorare	eșec	vindecare/ ameliorare	eșec
Rezumatul datelor din literatură	412	267	19	64	62
Datele autorilor	56	24	3	24	5
Total	468	291 (93%)	22 (7%)	88 (57%)	67 (43%)

valoare prognostică în tratamentul chirurgical al HTA renovasculare unilaterale". Experiența personală nu ne permite a trage o concluzie definitorie.

Se poate afirma că, în prezent, nu dispunem încă de o metodă realmente sigură, în aprecierea șanselor operatorii în HTA renovasculară unilaterală. Este posibil ca în viitor angiografia prin substracție digitală (computerizată) să ofere o metodă superioară, practicabilă ambulatoriu și cu risc foarte mic (27, 97).

Celor două metode clasice de tratament a HTA renovasculară (49), medicală și chirurgicală, li s-au adăugat din 1978, data la care Grüntzig a efectuat prima dilatație a unei stenoze de arteră renală, cu ajutorul unei sonde cu balonaș, angioplastia transluminală percutană (ATP). În baza propriei experiențe (22 cazuri) și a numeroaselor date din literatură acumulate în acești 10 ani, Fotiade (60) rezumă astfel indicațiile de elecție ale ATP (tabelul XVII). Pentru asigurarea reușitei, în afara selecției corecte a cazurilor, se impune ca executarea ATP să se efectueze de persoane experimentate, într-un serviciu în imediată legătură, cu o secție de chirurgie vasculară sau de chirurgie urologică, spre a putea interveni rapid în caz de complicații majore. Vindecarea HTA (normotensiune fără medicație antihipertensivă) și ameliorarea HTA (normotensiune, dar cu

Tabelul XVII

Indicațiile angioplastiei transluminale în HTA renovasculară
(după B. Fotiade, 1987)

Stenoza prin displazie fibromusculară a mediei
Stenoza de origine arteritică
Stenoza ateroscleroasă scurtă și neostială
Stenoza protezei de *by-pass*
Stenoza gurii de anastomoză în rinichiul transplantat

Scanned with OKEN Scanner

ajutorul medicației antihipertensive) se înregistrează (în medie) în 40—50% din cazuri, uneori asociindu-se și o îmbunătățire a funcției renale (60, 61). În afara unor complicații imediate, ca ruperea sau trombozarea arterei renale, infarct renal ș.a., trebuie luată în considerare și posibilitatea restenozării după ATP (de obicei în primele luni). Rezultate mai bune se obțin în displazii fibroase și stenoze aterosclerotice ostiale, izolate și necalcificate. Acumularea rezultatelor și proba timpului vor conferi o mai mare certitudine noii metode și o comparație rațională cu tratamentul chirurgical și medicamentos (vezi cap. „Nefropatii vasculare" în volumul „Bolile rinichiului" din Tratat de Medicină Internă, Edit. Medicală, București, 1987).

TUMORI RENALE SECRETANTE DE RENINĂ

P. W. Robertson și colaboratorii (147) au descris în 1967 primul caz de HTA prin tumoră renală, ce conținea celule juxtaglomerulare și care secretă renină în exces; la numai trei luni după aceasta, Kihara și colaboratorii (citați după 35) au publicat un caz identic de tumoră vasculară renală, pentru care au propus denumirea de „tumoră a celulelor juxtaglomerulare". Ulterior, au fost publicate alte cazuri, în așa fel că Mimran, în 1980 (111) a făcut o trecere în revistă a celor 15 cazuri verificate operator.

Termenii sinonimi întrebuințați sînt: reninismul „primar", sindrom Robertson-Kihara, tumoră a celulelor juxtaglomerulare și reninom.

Morfopatologic, leziunea se cunoaște curent sub termenul de hemangiopericitom (51, 147), aluzie la ipotetica origine a tumorii în pericitele Zimmermann (citat după 147). Mimran (111) critică acest termen și conchide că denumirea atribuită de Kihara și colaboratorii în 1968, de „tumoră a celulelor juxtaglomerulare" este corectă, cu recomandarea de a se adăuga atributul de „angioepitelioidă" sau „angiomioepitelioidă".

Tumora este densă, de mărime variabilă, de la cîțiva mm la 4 cm, de culoare galben deschisă, bogat vascularizată și prezentînd pe alocuri mici zone hemoragice (fig. 7). La microscopia optică (35) celulele tumorale

Fig. 7 — Reninom. Aspect macroscopic: rinichiul drept secționat, arătînd o tumoare vasculară de 1,5 cm.

de aspect poligonal sau fusiform, orînduite în cuiburi sau travee, prezintă granulații intracitoplasmatice — ce se pun în evidență prin thioflavină T sau reacția Bowie — ce conțin o substanță renin-like și sînt dispuse în ochiurile unei rețele capilare foarte dezvoltate. Microscopia electronică (35, 111) diferențiază printre granulele sferoidale intracitoplasmatice, niște corpi romboidali, dezvoltați în special în aparatul Golgi (fig. 8), de natură cristalină, a căror structură este identică cu cea a celulelor epitelioide ale aparatului juxtaglomerular. Imunofluorescența, prin folosirea anticorpilor anti-renină umană, confirmă existența reninei în citoplasma celulelor tumorale; mai mult, culturi de țesuturi făcute cu celule din tumoră duc la secreția de mari cantități de renină (35).

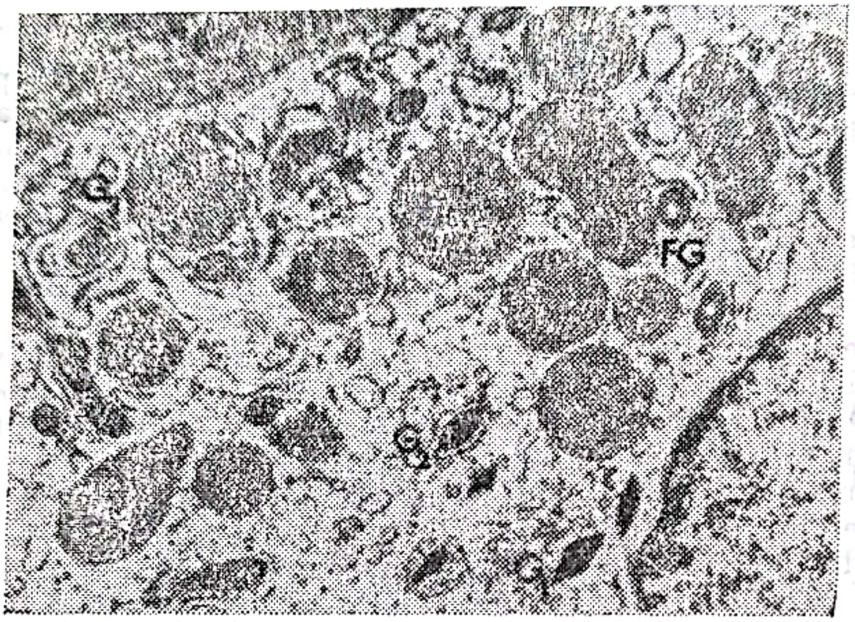


Fig. 8 — Reninom. Microscopie electronică a unei celule tumorale tipice cu granule citoplasmatice. G_1 și G_2 sînt corpi romboidali, care se găsesc împreună cu granulele ce se dezvoltă în aparatul Golgi. G_3 este un corp romboidal matur ce conține granule. FG rezultă probabil din fuziunea a 2 granule (după Conn J. W., 1977).

Caracteristica fiziopatologică a sindromului rezidă în natura „primară" a secreției de renină de către tumora renală, ceea ce implică a se elimina cauzele hipereninismului „secundar" (tabelul XVIII) în primul rînd HTA malignă și HTA renovasculară. Renina este crescută mult nu numai în plasmă, dar și în țesutul tumoral (de 3 pînă la 300 ori) (111), în comparație cu țesutul sănătos din jur. Explicația acestei mari diferențe ar fi, după Conn (35) nu numai cantitatea mare de renină eliberată din tumoră, dar și suprimarea producției de renină de către celulele juxtaglomerulare normale, prin angiotensina II circulantă, produsă de excesul de renină din tumoră.

Ar exista, de asemenea, unele argumente pentru autonomia secreției de renină de către celulele tumorale, spre pildă, lipsa creșterii ARP drept răspuns la variația tensiunii arteriale și la inhibiția receptorilor angiotensinei II (35, 111).

Scanned with OKEN Scanner

Tabloul clinic se caracterizează printr-o HTA severă (presiunea diastolică cel mai des ⩾ 130 mm Hg, iar fundul de ochi gr. 4 la 1/3 din cazuri) (111), ce se întîlnește la persoane tinere (80% din cazuri sub vîrsta de 25 de ani) (35), fără o predilecție pentru un anumit sex. HTA mai are caracterul de a fi rezistentă la diuretice și sensibilă la beta-blocante și inhibitori ai ACE. Cu toată severitatea HTA, funcția renală este păstrată. La aproximativ 1/2 din cazuri se asociază un sindrom

Tabelul XVIII

Clasificarea reninismului însoțit de HTA
(după J. W. Conn, 1977)

Reninism primar:
• Tumoră a aparatului juxtaglomerular (sindromul Robertson-Kihara)
• Unele tumori Wilms
• Alte neoplazii (producere ectopică de renină)
Reninism secundar:
• Hipertensiune malignă (accelerată)
• Stenoză a arterei renale (sau a uneia din ramurile sale — HTA renovasculară)

poliuropolidipsic, care, în prezența unei hipokaliemii moderate (sub 3,3 mEq/l), explică diagnosticul eronat de aldosteronism primar, emis frecvent.

Dintre *datele paraclinice*, în afara hipokaliemiei și a unei proteinurii ușoare (0,4—1 g/zi), creșterea marcată a ARP în sîngele venos periferic este elementul de diagnostic cel mai important. Creșterea ARP ca răspuns la ortostatism, dar nu și la restricție sodată, ar reprezenta un element sugestiv pentru diagnostic. Pentru diagnostic s-au folosit și teste farmacologice, indicatoare indirecte a activării sistemului renină-angiotensină: scăderea TA medii cu 7% la administrarea i.v. de sarala-zină și cu 12% la captopril *per os* (111).

Mai important pentru certitudinea diagnosticului, dar și localizarea tumorii, este determinarea ARP în sîngele venos renal: găsirea unui raport parte bolnavă/vena cavă inferioară subrenal peste 1,3 — deci o creștere semnificativă unilateral — se consideră confirmatorie.

Aldosteronul plasmatic și urinar este crescut.

Identificarea tumorii la angiografie renală se face cu greutate, dat fiind dimensiunile mici ale tumorii; totuși, în aproximativ 60% din cazuri, tumora se descoperă ca o zonă avasculară, situată în corticala renală. Arteriografia renală confirmă în plus că trunchiul arterei renale și ramurile sale principale au aspect normal.

Diagnosticul diferențial impune excluderea HTA maligne, a HTA renovasculare, a unei tumori Wilms (nefroblastom) însoțită de HTA (la copii), precum și a sindromului Bartter (există hiperreninemie și aldosteronism secundar, dar TA este normală).

Tratamentul reninomului este esențial chirurgical. Chirurgul poate avea o atitudine cît mai conservatoare (nefrectomie parțială) din cauza marei frecvențe a leziunilor moderate de nefroangioscleroză în parenchimul renal peritumoral (31, 35). În eventualitatea în care explorarea

Scanned with OKEN Scanner

atentă externă a rinichiului nu evidențiază tumora, se poate efectua o manevră auxiliară: clampajul pediculului vascular renal (sau a diferitelor pedicule), situație care antrenează o scădere imediată a presiunii arteriale, confirmatorie pentru diagnostic. Nefrectomia totală rămîne justificată ori de cîte ori diagnosticul clinic apare clar, iar manifestările clinice severe, chiar dacă tumora nu este vizualizabilă (111).

Tumora Wilms (nefroblastom sau adenosarcom renal) constituie o altă cauză foarte rară de reninism primar. Încă din 1937, Pincoffs și Bradley (124) au semnalat asocierea unei tumori Wilms cu HTA, explicată de aceștia (1938) printr-un „factor presor", produs de însăși tumora. Nefroblastomul, caracteristic vîrstei copilăriei, are tendința la dezvoltare rapidă, ajunge la dimensiuni mari, comprimă organele din vecinătate și produce metastaze precoce. Cel mai adeseori tumora Wilms nu este însoțită de HTA. Cînd HTA există, aceasta este în genere, ușoară sau moderată.

Mecanismul de producere al HTA în nefroblastom nu pare a fi unic: în unele cazuri s-a dovedit potențialul tumorii de a secreta renină, în altele, mecanismul invocat a fost comprimarea de către tumoră a arterei renale de partea bolnavă, sau a rinichiului însăși.

Tratamentul eficient al HTA în nefroblastom este extirparea chirurgicală a tumorii, dar aceasta are potențial metastazant rapid.

HIPERTENSIUNEA RENALĂ UNILATERALĂ

HTA renală unilaterală prezintă un interes particular în cadrul HTA renale, atît prin posibilitatea eventualei sale vindecări prin nefrectomie, cît și prin frecvența sa deloc neglijabilă: sub 10% din totalul HTA secundare (14).

O clasificare a HTA renale unilaterale este reprodusă în tabelul XIX.

În cadrul HTA renale unilaterale *micul rinichi unilateral* prezintă o incidență ce variază pe materialul necropsic între 1,2 și 2,1% din totalul autopsiilor efectuate (11, 105), în timp ce statisticile clinice apreciază frecvența sa între 2,5 și 10% (10, 99). Experiența noastră pe 1 600 bolnavi, între anii 1960 și 1974, găsește o incidență de 2,5% (118).

Definirea rinichiului mic unilateral noi am făcut-o pe baza aprecierilor radiologice, acceptînd drept criteriu o diferență a diametrului longitudinal între cei doi rinichi de minimum 1,5 cm.

Clasificarea etiopatogenică și morfologică, prezentată de Batzenschlager (11) în urmă cu 25 ani, este valabilă și astăzi (tabelul XX) și oferă clinicianului un instrument util în judecarea unui hipertensiv cu rinichi mic unilateral.

1. *Micul rinichi unilateral congenital* (0,2—0,5% din bolnavii cu HTA) (14) cuprinde: agenezia renală, obișnuit asimptomatică; aplazia renală (lipsa oricărui rudiment de țesut renal funcțional), ce se însoțește foarte rar de HTA; hipoplazia renală, în care HTA se asociază constant.

Scanned with OKEN Scanner

Tabelul XIX

Cauze de hipertensiune prin nefropatie unilaterală
(după W. C. Waters, 1970)

I. *Nefropatie unilaterală intrinsecă*

a) Hipoplazie congenitală renală
b) Pielonefrită:
   1. piogenă
   2. tuberculoasă
c) Nefrită de iradiație
d) Traumatism
e) Neoplasm
f) Tromboză unilaterală a venei renale
g) Nefropatie obstructivă

II. *Leziuni ale arterei renale*

A. *Intrinseci*
   1. Placă aterosclerotică
   2. Tromboză sau embolie
   3. Hiperplazie fibromusculară
   4. Anevrism de arteră renală
   5. Alte cauze: trombangeită obliterantă, poliarterită nodoasă, arterită sifilitică

B. *Compresiuni extrinseci*
   1. Tumoră care invadează pediculul renal
   2. Fibroză retroperitoneală

Există două tipuri morfologice de hipoplazie renală: a) hipoplazia armonioasă organoidă, reprezentată doar prin cîțiva lobuli renali și b) hipoplazia segmentară aglomerulară (așa-numitul rinichi Ask Upmark — autorul care a descris-o primul în 1929) (8. 118) Este o disgenezie foarte rară, caracterizată prin prezența de calice orb (fără papilă), microscopic la acest nivel constatîndu-se absența glomerulilor (sau doar vestigii glomerulare, puse în evidență prin colorație PAS); în corticală, se găsește aspect pseudotiroidian, determinat de dilatarea tubilor, umpluți cu cilindri (microchisturi tubulare); în rest, leziuni de tip arteriolosclerotic

Tabelul XX

Clasificarea etiopatogenică și morfologică a rinichiului mic unilateral
(după A. Batzenschlager, 1962)

Congenital	agenezie	
	aplazie	
	hipoplazie	— organoidă
		— segmentară
Cîștigat	origine inflamatorie	pielonefrite atrofiante „esențiale"
		pielonefrite atrofiante secundare: tuberculoză, litiază renală, traumatisme, reflux vezico-ureteral etc.
	origine distrofică	leziuni stenozante arteriale
		leziuni obliterante arteriale

Scanned with OKEN Scanner

și arteriolonecrotic în lobulul hipoplazic și vecinătate (fig. 9). Dacă examenul anatomopatologic este elementul de certitudine, UIV poate sugera însă diagnosticul, prin următoarele semne radiografice: rinichi mic, cu unul sau mai multe calice dilatate în măciucă sau deget de mănușă, care ating corticala, uneori părînd a fi total dispărută; în 60% din cazuri se asociază reflux vezicoureteral (128).

2. *Micul rinichi unilateral inflamator* recunoaște drept cauze infecții renale sau pielorenale, cu germeni banali, pătrunși cel mai adesea pe căile excretorii urinare ascendente, în relație cu un obstacol (nefropatie obstructivă) sau o malformație renourinară sau cu ba-

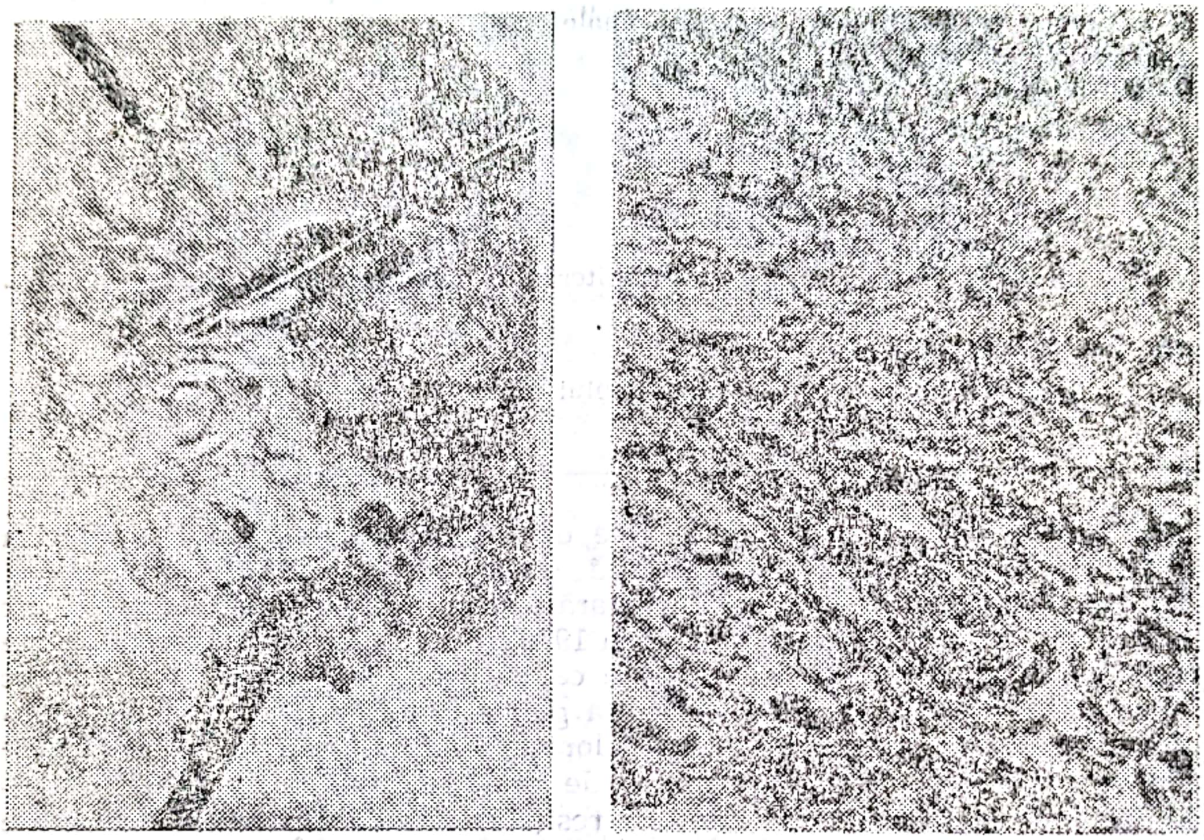


Fig. 9 — Hipoplazie aglomerulară segmentară.
a. Piesa macroscopică (nefrectomie); calice orb (sonda canelată), fără papilă și fără piramidă;
b. Examenul microscopic al zonei din fața calicelui orb: absența glomerulilor, tubi renali cu dilatație pneudochistică, arteriole cu perete îngroșat (după Negoiță C. I., Berneagă O., Paulina Niculescu, 1965).

cilul Koch — tuberculoză propagată pe cale descendentă sau hematogenă. Rinichii se atrofiază în grade variabile, greutatea lor oscilînd între 60 și 120 g. Pe suprafața lor apar depresiuni de profunzime variabilă, cu îngroșări scleroase ale capsulei. Aspectul microscopic evidențiază focare inflamatorii limfoplasmocitare, diseminate în interstițiu și leziuni ale tubilor constînd în dilatații pseudoglandulare și atrofia epiteliului tubilor contorți (10, 128). Cu timpul se asociază o periglomerulită scleroasă și un proces de endarterită, în arterele mici și mijlocii. Insulele inflamatorii din interstițiu se extind și confluează. Istoricul este semănat

Scanned with OKEN Scanner

de repetate infecţii urinare; semnele radiografice de pielonefrită cronică (UIV) şi izolarea germenului prin urocultură, contribuie decisiv la afirmarea diagnosticului de rinichi mic unilateral inflamator.

3. *Micul rinichi unilateral vascular* este urmarea fie a unei stenoze ateromatoase, fie a unei displazii a arterei renale. Micşorarea dimensiunilor rinichilor este mai redusă ca în celelalte două forme anterior descrise (vezi „HTA renovasculară").

Ponderea specifică a celor trei tipuri etiologice în geneza rinichiului mic este diferită în statisticile publicate, aşa cum rezultă şi din propria experienţă.

Mecanismele patogenice prin care se explică apariţia HTA în rinichiul mic unilateral privesc în primul rînd leziunile arteriolelor intrarenale, cu consecinţa lor funcţională, ischemia renală şi activarea sistemului renină-angiotensină. Ipoteza ischemică este valabilă nu numai pentru micul rinichi unilateral vascular, ci şi pentru cel congenital sau inflamator. Pe lîngă stimularea sistemului renină-angiotensină, mai intervin — ca şi în alte boli cronice şi acute ale parenchimului renal — şi alte mecanisme.

Dacă, în genere, *tabloul clinic* este fie al unui „urinar cu HTA", fie al unui „hipertensiv pur" (14, 118), iar examenul fizic aduce puţine elemente lămuritoare, *datele paraclinice* sînt indispensabile diagnosticului şi, în primul rînd, UIV, uneori ureteropielografia ascendentă şi — mai rar — cistografia retrogradă. La acestea se pot adăuga după caz: investigaţii radioizotopice (scintigrama renală şi nefroangiograma izotopică), ecografia abdominală, teste separate pentru funcţia renală, testul cu saralazină şi dozarea ARP în sîngele periferic şi, mai ales, venos renal. Arteriografia renală selectivă este definitorie pentru HTA renovasculară cu rinichi mic unilateral.

Tratament. Decizia chirurgicală (nefrectomie) impune, mai întîi, asigurarea integrităţii funcţionale a rinichiului opus şi, totodată, aprecierea şanselor de vindecare a HTA. Decizia se va lua atunci cînd rinichiul mic unilateral şi-a pierdut funcţia sa, iar HTA severă, nu poate fi controlată prin medicaţie antihipertensivă, inclusiv blocante calcice, minoxidil şi inhibitori ai enzimei de conversie, în doze mari. Se consideră că vindecarea HTA se obţine într-un procent mai mic la cei cu rinichi mic unilateral congenital sau inflamator (deci cu leziuni predominant parenchimatoase), decît la cei cu tipul vascular (tabelul XXI) (14).

Tabelul XXI

Rezultatele nefrectomiei (vindecării) în micul rinichi unilateral vascular şi inflamator
(după O. Berneagă, 1975)

Leziuni vasculare		Leziuni inflamatorii	
Morris şi Bakey	82%	Friedman	7%
Brown	80%	Hinman	10%
Jendt	66%	Braasch	30%
Meyer şi Lagrue	35%	Ratliff	60%
Poutasse	64%		

Scanned with OKEN Scanner

Bolnavilor cu leziuni aterosclerotice generalizate (cord, creier, arterele membrelor inferioare), cu deficit global al funcțiilor renale sau care refuză operația, rămîne a li se aplica medicația antihipertensivă actuală, după schema obișnuită.

AFECȚIUNI UROLOGICE

Nefropatia (uropatia) obstructivă, uneori îmbracă „masca" unei HTA și nerecunoașterea sa la timp poate avea consecințe negative atît asupra evoluției HTA, cît și a bolnavului însuși (117). Nefropatia obstructivă are o frecvență reală mai mare decît este diagnosticată curent. În condițiile unor antecedente de urolitiază, a unui trecut bacilar sau intervenții pe pelvis, o mare variație a debitului urinar, cu poliurie și nicturie, tulburările de micțiune, uneori hematuria sau febra, trebuie să atragă atenția asupra unei probabile uropatii obstructive. Constatarea unei formațiuni renitente (hidronefroză) unilateral sau bilateral la palparea lombelor, a unui glob vezical, a punctelor ureterale dureroase, impun apelul la mijloace de explorare paraclinice, în special UIV, pielografie retrogradă, ecografie abdominală; acestea pot evidenția atît sediul și natura obstacolului, cît și răsunetul asupra funcției renale. Cînd obstrucția este de natură benignă și de o singură parte, ignorarea unei astfel de cauze posibile a genera o HTA poate fi extrem de gravă.

Cauzele cele mai obișnuite ale nefropatiei obstructive sînt: calculii urinari, stenozele inflamatorii (nespecifice sau tuberculoase), compresiunile extrinseci, adenomul de prostată, tumori pelvine (la femei), malformațiile congenitale.

Consecințele obstacolului sînt de două categorii: a) morfologice, diferite în raport cu durata: trecerea lichidului în interstițiul renal, turtirea papilelor și subțierea progresivă a parenchimului renal, dilatarea tubilor colectori, distrugerea glomerulilor, scleroză interstițială, compresiune pe artere și vene; b) funcționale: scăderea filtrării glomerulare, scoaterea din funcție a nefronilor sau scăderea capacității lor funcționale. Tulburarea inițială o constituie creșterea presiunilor pielice în raport cu: a) presiunea hidrostatică (de filtrație), cu egalizarea/depășirea presiunii intraluminale proximale, față de presiunea de filtrație glomerulară și b) presiunea hidraulică, urmare a contracției vezicii urinare, atunci cînd valva vezicoureterală este incompetentă (reflux vezicoureteral).

HTA se instalează relativ tardiv, cînd s-a produs atrofia renală (rinichi unic unilateral „hidronefrotic"), cu antrenarea sclerozei glomerulare și suprapunerea infecțiilor pielonefritice. În afara activării sistemului renină-angiotensină, intervin, ca mecanism patogenetic al HTA, factorul volemic (citat după 117) și distrugerea celulelor interstițiale ce produc prostaglandine (88).

Faptul că nu totdeauna, înlăturarea obstacolului normalizează/reduce HTA, se explică prin aceea că în rinichiul restant s-au instalat deja leziuni vasculare de tipul nefroangiosclerozei sau leziuni de tipul nefritei interstițiale.

Perinefrita scleroasă poate fi traumatică sau foarte rar inflamatorie. Primele cazuri publicate au fost cel al lui Sobel (1941) și cel al lui Engel și Page (1942), în care HTA a dispărut, fie după resorbția spontană a hematomului, fie după drenare chirurgicală (citat după 188).

Scanned with OKEN Scanner

HTA din perinefrita scleroasă se explică prin două mecanisme: în primul rînd compresia țesutului renal (mecanism Page), în al doilea rînd compresia (eventuală) a trunchiului arterei renale (mecanism Goldblatt). Uneori traumatismul lombar poate produce tromboza arterei renale.

O cauză rară de obstrucție a căilor urinare o constituie fibroza retroperitoneală, descrisă de Ormond (1948) (citat după 90) și cunoscută sub diverse denumiri: sindrom Ormond, periureterită plastică. Leziunea de bază este o fibroză extinsă a spațiului retroperitoneal, care comprimă și strangulează ureterele. Simptomele constau în dureri lombare și în flancuri, însoțite de simptome generale ca astenie, scădere ponderală, inapetență. HTA survine tardiv, putînd îmbrăca grade variate de severitate pînă la forma malignă. Metoda paraclinică de elecție pentru diagnostic este UIV, care relevă o hidronefroză bilaterală, cu stenoze mai mult sau mai puțin întinse ale ambelor uretere și deplasarea lor laterală (fig. 10). Două situații particulare pot declanșa o fibroză retroperitoneală (90, 169): a) consumul de metisergyd, un derivat semisintetic din *secale cornutum*, folosit ca antimigrenos; b) fibroza „multifocală", în cadrul unor alte localizări (teritoriul căilor biliare, în mediastin). Pînă în 1970 erau publicate peste 100 cazuri de fibroză retroperitoneală (90, 169).

Chistul solitar renal este capabil și el de a produce HTA. Primul caz de chist renal solitar cu HTA a fost publicat în 1942 de Farrell și Young, urmînd ulterior publicații de cazuri izolate. O statistică impresionantă, pe 190 cazuri de acest gen, au adus Braasch și Schacht încă din 1933, notînd HTA în 61% din cazuri (citat după 188). HTA ar evolua în paralel cu insuficiența renală. Antonescu (4) a reunit 23 purtători de chisturi solitare renale — 0,23% din totalul bolnavilor examinați urografic într-o perioadă de 6 ani —, dintre care 11 au prezentat HTA; în cele 6 cazuri operate, autorul menționează normalizarea TA, ce se menține și la un an după operație.

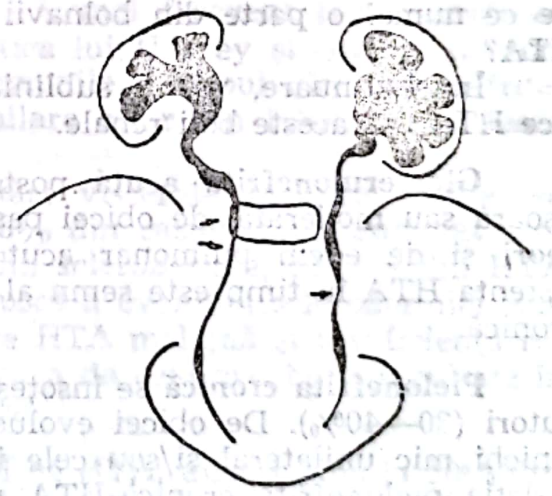


Fig. 10 — Sindromul Ormond (fibroză retroperitoneală): modificări urografice (după Saxton).

În două observații personale nu s-au obținut normalizarea tensiunii arteriale postoperator.

Vezi și capitolul „Nefropatiile primitive și secundare" din Tratatul de Medicină Internă, Edit. Medicală, 1987.

Reprezintă cauza cea mai obișnuită de HTA secundară (97). Bazîndu-se pe studiile histopatologice ale rinichiului (obținute prin biopsie renală), atît ale unor morfopatologi de prestigiu (Zollinger; Heptinstall ș.a), cît și personale, Kincaid-Smith (88) ajunge la concluzia că HTA din nefropatiile parenchimatoase (glomerulonefrită, pielonefrită, glomeruloscleroza diabetică, colagenoze, rinichiul polichistic etc.), se datorează, în primul rînd, ischemiei renale, produsă prin îngustarea arterelor și arteriolelor interlobulare, urmată de activarea sistemului renină-angiotensină. Este posibil ca și alți factori (tabelul XXII) să intervină în mecanis-

Tabelul XXII

Factorii principali în mecanismul patogenic al HTA renoparenchimatoase
(după P. Kincaid-Smith, 1977, modificat)

— *Ischemia renală corticală*, produsă de îngustarea arteriolelor și arterelor interlobulare (în glomerulonefrite, toxemie gravidică, poliarterită nodoasă, nefrită lupică, sclerodermie, microangiopatia trombotică trombocitopenică, nefrita de iradiație, unele vasculite)*
— *Pierderea papilei renale*, a celulelor interstițiale producătoare de prostaglandine (pielonefrite, glomeruloscleroza diabetică ș.a.)

* Excepție tumorile aparatului juxtaglomerular, cu secreție de renină mărită.

mul acestei forme de HTA secundară. Nelămurită rămîne însă întrebarea: de ce numai o parte din bolnavii cu aceste afecțiuni renale dezvoltă o HTA?

În continuare, vor fi subliniate succint unele trăsături caracteristice HTA din aceste boli renale.

Glomerulonefrita acută poststreptococică se însoțește de o HTA ușoară sau moderată, de obicei pasageră, dar care se poate complica rareori și de edem pulmonar acut sau encefalopatie hipertensivă. Persistența HTA în timp este semn al evoluției bolii spre o glomerulonefrită cronică.

Pielonefrita cronică se însoțește de HTA în procente variabile după autori (30—40%). De obicei evoluează cu HTA pielonefritele cronice cu rinichi mic unilateral și/sau cele însoțite de insuficiență renală cronică. Relația pielonefrită cronică-HTA nu este suficient de bine precizată și în multe situații între cele două afecțiuni nu se găsește o relație cauzală (vezi capitolul „Pielonefrita cronică din Tratatul de medicină internă, Edit. Medicală, 1987).

Nefropatia diabetică (glomeruloscleroza intercapilară) (Kimmelstiel și Wilson) este o complicație redutabilă, care se manifestă prin instalarea unei HTA (în 60—78% din cazuri), apariția edemelor la membrele inferioare și a proteinuriei. Substratul morfopatologic îl constituie microangiopatia diabetică. Caracterul sever sau brusc al HTA permite a sus-

Scanned with OKEN Scanner

pecta drept cauză a HTA o stenoză ateromatoasă a arterei renale; din punct de vedere umoral este tipică ARP normală sau scăzută. Instalarea insuficienței renale întunecă mult prognosticul (88).

Rinichii polichistici se însoțesc de HTA în evoluția lor, odată cu înaintarea în vîrstă și pe măsura distrugerii progresive a parenchimului renal. Mecanismul HTA este neclar: HTA renoprivă, prin distrugerea medularei renale și defect de prostaglandine, sau compresiunea ramurilor arteriale renale prin dezvoltarea chisturilor.

Colagenozele se pot însoți variabil de HTA.

Poliarterita nodoasă se manifestă prin semne generale (febră, astenie, slăbire), neuropatie periferică difuză și atingere poliviscerală, în primul rînd renală (aproximativ 80% din cazuri). În cadrul manifestărilor cardiovasculare HTA se întîlnește cu o frecvență medie de 50% (177), fiind pusă pe seama fie a poliarteritei renale, fie a glomerulitei (57) și putînd uneori domina tabloul clinic. Datele morfopatologice renale relevă în PAN fie o atingere de tip vascular (tromboze cu infarcte corticale și dilatații anevrismale), fie de tip glomerular (glomerulită necrozantă și proliferativă) (107).

Recent (1986), Cohen și colaboratori (30) au revizuit dosarele a 165 de bolnavi cu PAN, observați în decursul a 23 ani, notînd HTA la 52 dintre aceștia (31,5%), dintre care la 7 HTA malignă (4%). Din studiul citat mai sînt de subliniat unele date inconstant evidențiate: existența microanevrismelor la arteriografia renală, creșterea ARP și aldosteronului, relațiile între semnele digestive și cele renourinare, rolul eventual al virusului hepatitic B. Tratamentul PAN și al HTA, cel mai indicat pare a fi cel cu prednison (1 mg/kg/zi) și ciclofosfamidă (2 mg/kg/zi) (57)

Nefrita lupică se însoțește de HTA mai frecvent (40%) decît se considera în trecut (14—32% pe statistica lui Harvey și colab.). Rareori HTA îmbracă caracter malign (88). Leziunile de tipul glomerulonefritei proliferative și leziunile vasculare, similare celor din PAN, se corelează cu prezența HTA la bolnavii cu LED.

Sclerodermia difuză, cu manifestări viscerale inclusiv renale, se poate însoți de HTA în aproximativ 25% din cazuri. De menționat asemănarea mare dintre leziunile renale din sclerodermie, cu cele din HTA malignă, precum și alterarea uneori bruscă a evoluției sclerodermiei, sub influența unor factori precipitanți, către HTA malignă și insuficiență renală. Inhibitorii enzimei de conversie par a da cele mai bune rezultate în tratamentul HTA din sclerodermia difuză.

Nefrita de iradiație se poate însoți de HTA, uneori pînă la 50% din cazuri, dar după un interval de timp variabil, uneori apropiat (luni de zile), dar mai ales după ani (127). Ca mecanism patogenic s-a sugerat și aici ipoteza ischemiei renale (creșterea ARP), consecutiv leziunilor proliferative din intima arteriolelor interlobulare și fibroza interstițială. Leziunile vasculare renale se aseamănă cu cele din HTA malignă și sclerodermie. Uneori rinichii devin atrofici, înconjurați de o perinefrită scleroasă.

În stadiul terminal al **insuficienței renale cronice**, pe măsură ce filtratul glomerular se reduce, iar tabloul clinic se agravează, HTA se

Scanned with OKEN Scanner

întîlnește frecvent, fiind „cea mai obișnuită complicație“ (22), indiferent de nefropatia generatoare. Ca mecanism patogenetic principal se regăsește hipervolemia, cu creșterea capitalului sodic și, consecutiv, a debitului cardiac, ceea ce explică normotensiunea obținută cu ajutorul hemodializei prin ultrafiltrare. Un lot mai mic de uremici recunoaște drept cauză a HTA excesul de renină.

Tratamentul HTA în aceste cazuri este, de regulă, puțin eficace și include minoxidil, prazosin, blocante de calciu, hidralazină, inhibitori ai ACE, pe lîngă controlul volumului extracelular, evitîndu-se astfel dificila binefrectomie. Faptul că insuficiența renală cronică ajunsă în acest stadiu este, cel mai ades, cu reninemie normală, este atestat de studiul aparatului juxtaglomerular (biopsie renală), hiperreactiv doar în puține cazuri (Bonomini și Mioli, 1970) (127).

Lipsa HTA în cursul insuficienței renale cronice se întîlnește în 3 situații: a) nefropatie cu pierdere de sare (pielonefrită cronică, rinichi polichistici); b) acțiunea medicației antihipertensive și c) HTA cu volum redus (22), altfel HTA fiind regula.

Tratamentul conservativ al HTA folosește dieta și medicația antihipertensivă, aleasă în raport cu gradul insuficienței renale (creatininemie, *clearance* de creatinină), urmărindu-se periodic acești indici și electroliții din sînge. Se vor evita guanetidina, clonidina și orice scădere brutală a TA. În ultimii ani, rezistența la tratamentul medicamentos corect efectuat obligă adesea la dializă renală ori peritoneală sau transplant renal.

HTA la *hemodializați cronic* și după *transplant renal*. La bolnavii cu hemodializă cronică, HTA reprezintă un important factor în geneza complicațiilor cardiovasculare întîlnite atît de frecvent. De aici interesul care trebuie acordat în serviciile de hemodializă cronică, HTA și consecințelor sale. Ca mecanism patogenic al acestui tip de HTA se pot incrimina următorii trei factori: 1) inflația hidrosodată, 2) hiperactivitatea sistemului renină-angiotensină și 3) hiperactivitatea simpatică (vezi capitolul „Hemodializa cronică“, Tratatul de Medicină Internă, Edit. Medicală, 1987).

Ca și hemodializa cronică, *transplantul renal* se însoțește de HTA, care împreună cu hipertrigliceridemia, sînt responsabile de frecvența mai mare a infarctului de miocard și accidentului vascular cerebral la acești bolnavi. HTA se dezvoltă după cîțiva ani la mare parte din bolnavi (dar la un an la aproximativ 20% din cazuri) putîndu-se datora unei stenoze fie a trunchiului arterei renale, fie a ramurilor sale distale (88), unui exces de renină din rinichiul restant sau — mai puțin probabil — corticosteroizilor administrați în doze mari, pentru modularea mecanismului imunologic. Leziunile care declanșează și permanentizează HTA la pacienți cu transplant renal, se datoresc înlocuirii straturilor endoteliale ale arterelor interlobulare și glomerulare, prin fibre de colagen și elastice, leziuni similare cu cele din HTA malignă și sclerodermie (130). Modificările morfopatologice semnalate apar mai frecvent cînd transplantul renal provine de la cadavru decît de la o rudă donatoare (130). Creșterea ARP este inconstantă, testul cu saralazină fiind mai bun indicator al activității sistemului renină-angiotensină.

Scanned with OKEN Scanner

II. HIPERTENSIUNEA ENDOCRINĂ

Cercetările clinico-experimentale din ultimele trei decenii au dezvoltat cunoștințele cu privire la HTA endocrină, demonstrînd, în cadrul sistemului renină-angiotensină-aldosteron, strînsele legături dintre rinichi și suprarenală (Deane și Masson, 1957; Gross și colab., 1958; Genest și colab., 1959; Laragh și colab., 1959 — citați după 119). Mai mult ca în alte forme de HTA secundară, mecanismul patogenic este cunoscut, ceea ce oferă șansele unei terapii eficiente (citat după 82 și 180). Deși frecvența HTA endocrine este apreciată a fi între 1 și 3% (82, 180), cu oscilații între 0,5% (Reck, 1974) (143) și 5,95% (Losse, 1969) (101) din totalul hipertensivilor, diagnosticul ei corect prezintă un interes deosebit, reprezentînd o formă de HTA „curabilă" chirurgical sau beneficiind, cel puțin, de o medicație patogenic specifică.

Tabelul XXIII redă clasificarea HTA endocrine.

Tabelul XXIII

Hipertensiunea endocrină — clasificare

A. *Hipertensiunea suprarenaliană*
- a. adrenocorticală:
  - aldosteronism primar (sindrom Conn)
  - aldosteronism idiopatic
  - defecte enzimatice -11β- și 17α hidroxilază
  - sindrom Cushing
- b. adrenomedulară:
  - feocromocitom (extraadrenal: paraganglion)
- Alte endocrinopatii: acromegalia, hiperparatiroidismul primar, hipertireoza

B. *Hipertensiunea medicamentoasă*

C. *Hipertensiunea de sarcină*

Dacă hipertireoza face parte, prin creșterea debitului din HTA cardiovasculară, iar incidența HTA în acromegalie și hiperparatiroidismul primar este rară, de fapt HTA de origine suprarenaliană este cea care domină, prin trei entități clinice principale (143): feocromocitomul (producție mărită de catecolamine), aldosteronismul primar (exces de aldosteron) și sindromul Cushing (exces de cortisol). Altfel spus, se pot deosebi: a) *o hipertensiune adrenocorticală,* cu două variante: 1) HTA „mineralocorticoidă", cu hiperproducție de aldosteron și alți steroizi ce reține sodiu și excretă potasiu și 2) HTA prin exces de cortisol (HTA „glucocorticoidă") în sindromul Cushing; b) o *hipertensiune adrenomedulară* (feocromocitomul).

HTA endocrină „propriu-zisă" cuprinde doar afecțiunile incluse în grupa A din tabelul XXIII. Introducerea HTA medicamentoase (B) și de sarcină (C) în grupul HTA endocrine, este justificată de intervenția majoră a unor factori endocrini-umorali în mecanismul lor patogenic, deși unii autori le clasifică ca grupe de HTA secundare separate.

Scanned with OKEN Scanner

HIPERTENSIUNEA MINERALCORTICOIDĂ

Anul 1955 a dus la identificarea a două noi forme de HTA secundară, produse de creşteri excesive de hormoni mineralocorticoizi (Biglieri şi colaboratori, 17): în primul caz, este vorba de deoxicorticosteron (DOC) şi hiperplazia congenitală suprarenaliană (Eberlein şi Bongiovani); în al doilea caz, un sindrom clinic nou caracterizat printr-o excreţie mărită de aldosteron şi denumit aldosteronism primar (Conn). Următoarele decenii au extins şi aprofundat cunoştinţele în acest domeniu, permiţînd descoperirea unui număr sporit de cazuri şi conturarea în timp a noţiunii de „sindrom mineralocorticoid" (Luetscher, 1958).

În 1973, Genest şi colaboratori (71) au definit HTA mineralocorticoida ca „o HTA produsă de supraproducţia de hormoni mineralocorticoizi", care, în ordine descrescîndă a capacităţii lor de a reţine sodiu şi elimina potasiu, sînt: aldosteron, deoxicorticosteron (DOC) şi corticosteron (B), precum şi 11-deoxicorticosterol (S) şi 18-hidroxideoxicorticosteron.

În sens strict, HTA mineralocorticoidă cuprinde: 1) aldosteronismul primar (sindrom Conn); 2) aldosteronismul idiopatic; 3) blocuri enzimatice corticale: deficienţa în 17-alfa-hidroxilază (sindrom Biglieri), deficienţa în 11-beta-hidroxilază (sindrom Eberlein—Bongiovani) şi blocuri parţiale; 4) excesul unui alt mineralocorticoid?

Aceste tipuri de HTA se caracterizează prin: suprimarea/reducerea ARP (chiar după stimulare); alcaloză hipokaliemică; acumularea în exces a unuia sau mai mulţi hormoni mineralocorticoizi. Dar, în timp ce în aldosteronismul primar şi idiopatic există un exces de aldosteron, în deficienţele enzimatice, producţia de aldosteron este redusă. Pentru acest ultim tip de asociere a simptomelor şi modificărilor biochimice, în care intervin alţi hormoni mineralocorticoizi decît aldosteronul (DOC, corticosteron etc.) şi denumit sindrom mineralocorticoid, s-a mai folosit — impropriu — termenul de „pseudohiperaldosteronism", care pretează la confuzie cu sindromul Liddle (de asemenea etichetat ca pseudohiperaldosteronism).

Ca mecanism patogenetic general, HTA mineralocorticoidă este legată de sodiu şi apă, putîndu-se deosebi două stadii: a) precoce, individualizat prin expansiunea volumelor lichidiene (extracelular, inclusiv plasmatic), fiind vorba, deci, de o HTA dependentă de volum şi creşterea consecutivă a DC; b) tardiv, în care DC revine la normal, cu toate că volumul lichidului extracelular rămîne crescut. Progresiv se asociază o creştere a rezistenţei vasculare periferice (RVP), urmare a modificărilor structurale a arteriolelor şi — poate — a unei reactivităţi sporite faţă de substanţele presoare. În acest mod, HTA mineralocorticoidă este de tip preponderent volumdependent şi auxiliar vasoconstrictor. Înlănţuirea tulburărilor fiziopatologice (fig. 11) arată că expansiunea lichidului extracelular este fără edem totuşi, deoarece ar interveni hipervolemia ca „cel de-al treilea factor natriuretic", diminuînd fracţia de Na^+ reabsorbită de tubul proximal („fenomen de scăpare"). Totodată, hipervolemia pune în repaus sistemul renină-angiotensină-aldosteron, element care se traduce prin reducerea/suprimarea ARP. În sfîrşit, la nivelul tubului dis-

Scanned with OKEN Scanner

tal schimburile cationice constau în reabsorbția mărită a Na^+ contra ioni K^+ și ioni H^+, de unde rezultă o alcaloză hipokaliemică.

Dat fiind raritatea blocurilor enzimatice corticale, un interes deosebit pentru practica medicală prezintă, în special, aldosteronismul primar, cea mai cunoscută și frecventă formă de HTA mineralocorticoidă.

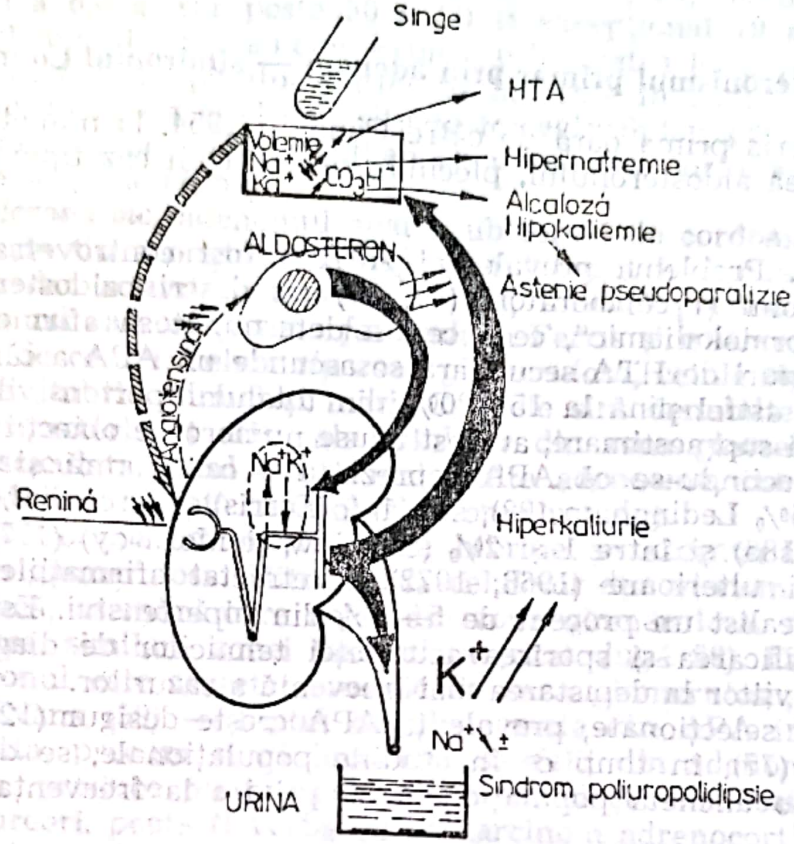


Fig. 11 — Fiziopatologia aldosteronismului primar (sindromul Conn) (după Hazard J., Perlemuter L., 1983).

ALDOSTERONISMUL PRIMAR

Vorbind de „sindromul" aldosteronismului primar (AP), Biglieri, Stockigt și Schambelan (15) au deosebit 4 tipuri: 1. aldosteronismul primar (APA); 2. hiperaldosteronismul idiopatic (IHA); 3. hiperaldosteronismul indeterminat (Ind HA); 4. hiperaldosteronismul remediabil prin glucocorticoizi (GRHA).

În 1984, Robbins, Cotran și Kumar (148), reluînd o clasificare propusă de Ferris și colab. în 1981, deosebesc 3 forme anatomoclinice de aldosteronism primar:

- adenom ce produce aldosteron în exces (APA), cea mai frecventă formă la adulți (50—90% din cazuri);
- hiperaldosteronism idiopatic (IHA), întîlnit la adulți, dar mai ales la copii și datorat unei hiperplazii suprarenale bilaterale întîlnit în 10—30% din cazuri;

• hiperaldosteronism suprimabil prin glucocorticoizi (GRHA) — foarte rar și cu multe aspecte obscure.

Diferențierea dintre aceste tipuri, este deosebit de importantă pentru tratament: aldosteronismul primar (produs de un adenom circumscris) este vindecabil obișnuit prin exereză chirurgicală, pe cînd hiperaldosteronismul idiopatic (o hiperplazie bilaterală), nu este influențat de exereza bilaterală.

1. Aldosteronismul primar prin adenom — sindromul Conn

A fost descris prima oară de către Conn în 1954, la numai doi ani de la descoperirea aldosteronului, plecîndu-se de la un caz tipic rezolvat chirurgical.

Prevalență. Problema prevalenței APA a fost controversată, mai ales după ce Conn și colaboratori (34, 37) au descris aldosteronismul primar (AP) „normokaliemic", ceea ce l-a determinat să afirme că sub masca multor cazuri de HTA secundară se ascunde un APA a cărui frecvență ar ajunge astfel pînă la 15—20% din totalul hipertensivilor. Față de această vădită supraestimare, au fost aduse numeroase obiecții (91, 95), actualmente apreciindu-se că APA reprezintă o cauză rară și curabilă de HTA: sub 0,5% Ledingham (98), sub 1% (Ferris) (59), cam 1% (Williams și Duhly) (185) și între 1 și 2% (Sokolow și McIllroy) (177). Însuși Conn, în lucrări ulterioare (1968, 1972) a retractat afirmațiile inițiale considerînd ca realist un procent de 5—8% din hipertensivi. Este totuși posibil ca simplificarea și sporirea acurateței tehnicilor de diagnostic a APA să ducă în viitor la depistarea mai frecventă a cazurilor.

Pe grupuri selecționate, prevalența APA crește desigur (12%, Grim și colaboratori) (77), în timp ce în studiile populaționale, se descoperă foarte rar. Într-o anchetă populațională cu privire la frecvența sindro-

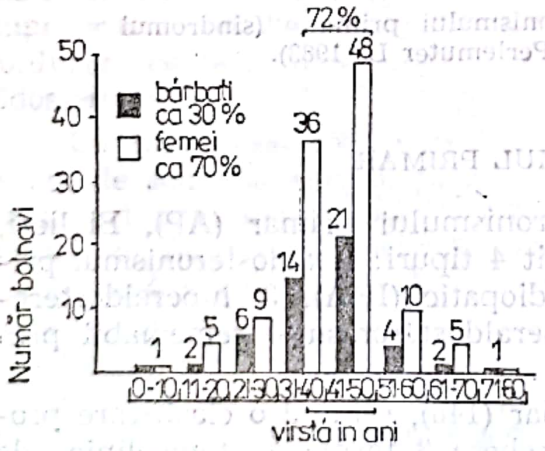


Fig. 12 — Distribuția pe sexe și vîrstă a aldosteronismului primar la 164 bolnavi. Procentele se referă la numărul total de bolnavi (după Koczorek Kh. R., 1964).

mului Conn, în Danemarca, între 1977 și 1981, Andersen și colaboratori (3) adună 19 cazuri calculînd incidența anuală a APA în populația generală la 0,8 per milion.

Cît privește distribuția pe sex și vîrstă, figura 12 (după Koczorek, 1964) ilustrează două fapte: a) frecvența de două ori mai mare la femei și b) 72% din cazurile de AP se întîlnesc între 30 și 50 de ani.

Scanned with OKEN Scanner

Morfopatologie. În marea majoritate, aproximativ 90% din cazuri, APA constă dintr-un adenom unic, sferic sau ovalar, bine încapsulat, al corticalei suprarenalei („aldosteronom") și doar în 10% din cazuri, adenoame multiple. Deși s-a vorbit și de o hiperplazie difuză, aceasta caracterizează de fapt ceea ce s-a numit „hiperaldosteronism idiopatic". Adenomul este, în general, mic, cu un diametru sub 3 cm, obișnuit între 0,4 și 1,5 cm, rar putînd atinge 6 cm (7, 33); greutatea medie este în jurul a 6,0 g, rar peste 30 g (7) și excepțional 79 g (Relman) (144). Volumul mic al adenoamelor explică dificultatea localizării lor preoperator și chiar intraoperator putînd fi ignorate în cursul intervenției chirurgicale, mai ales cînd sînt situate intraglandular, profund. Adenoamele sînt omogene, de culoare galben ca untul sau portocaliu roș, de aspect lucios la secțiune (7, 59).

Microscopic, adenomul apare sub formă de cordoane de celule mari și clare de tip spongios, cu un conținut bogat în lipide, cu pleomorfism nuclear, dar activitate miotică redusă, imitînd predilect *zona glomerulosa,* dar nu rareori și *zona fasciculata.* Ferris și colaboratori (59) descriu 4 tipuri de celule: celule *tip zona glomerulosa,* celule *tip zona reticularis* și celule „hibride" mici și mari. Celulele sînt denumite „hibride" întrucît au caracteristici atît ale celulelor din zona glomerulosa, cît și din zona fasciculata. Cînd există mai multe adenoame, confuzii se pot crea și cu noduli ce secretă cortisol (sindrom Cushing).

Electronmicroscopic, celulele hibride se aseamănă mai mult celor din zona glomerulosa. Mitocondria celulelor din adenom posedă fie creste ca o placă, asemănătoare celor din zona glomerulosa, fie creste tubuloveziculare, similare zonei fasciculata (citat după 59). Dacă se admite că aldosteronul este secretat specific de zona glomerulosa, apare ciudat — spune Evans (59) — faptul că adenoamele din APA imită adesea zona fasciculata, precum și că incubația de felii din adenomul corticosuprarenalian produce nu numai aldosteron, ci și corticosteron și cortisol.

Rareori, poate fi vorba de un carcinom adrenocortical, al cărui diagnostic diferențial față de adenomul benign este dificil, pe de o parte criteriile clasice de malignitate putînd lipsi, iar pe de altă parte unele aspecte atribuite malignității întîlnindu-se și în tumorile benigne. În situațiile de carcinom adrenocortical dimensiunile tumorii pot fi mult mai mari, ajungînd pînă la greutatea de 1 000 g (7).

Tabloul clinic. Nu rareori APA este oligosimptomatic, HTA fiind singura manifestare constantă, iar simptomele și semnele depleției potasice putînd lipsii (forma normokaliemică).

Simptomele și semnele fizice pot fi grupate în două categorii (110, 119): a) HTA, manifestare clinică constantă; b) manifestările lipsei de potasiu, inconstante.

a) *Hipertensiunea arterială* la început trecătoare, apoi persistentă, este reputată a fi benignă, caracteristică evidențiată de atingerea redusă a inimii (40% din cazuri) și gradul alterărilor fundului de ochi, niciodată de gr. IV, obișnuit de gr. I—II. Contrar afirmațiilor inițiale despre benignitatea HTA, ulterior s-au demonstrat și cazuri cu complicații vasculare sau forme maligne (Vetter și Vetter) (180); cînd boala evoluează de mult timp, pot apărea o atingere renală cu azotemie sau insuficiență cardiacă (185). Cefaleea se întîlnește în mod obișnuit și poate fi pusă

Scanned with OKEN Scanner

în legătură cu alcaloza metabolică, retenția de CO_2 și vasodilatația cerebrală (Biglieri și Stockigt) (182). Valorile tensionale, de obicei moderate, pot fi uneori mai ridicate.

b) Manifestările clinice ale *depleției potasice*, uneori puțin evidente, pot fi trecute cu vederea. Ele constau în tulburări musculare și din partea inimii. Tulburările musculare se rezumă, într-un termen general, în ceea ce s-ar putea numi „disconfort muscular" (1/3 pînă la 73% din cazuri) și îmbracă diferite aspecte:

— slăbiciune musculară, predominant matinală, cu sediu la membrele inferioare, uneori permanentă, alteori intermitentă, accentuîndu-se la efort fizic;

— parestezii, mai rar crampe dureroase, la extremități și, uneori, la față;

— paralizii — pareze periodice ce se adaugă mai rar (21%) fondului, mai mult sau mai puțin permanent, de slăbiciune musculară. Durata lor este variabilă (ore, rar zile) și determină o impotență funcțională de diferite grade. Parezele sînt flasce, cu diminuarea-abolirea reflexelor osteotendinoase, fără atingerea sensibilității superficiale sau profunde.

Apariția sau agravarea acestor simptome sub tratament cu saliuretice este sugestivă, fără a fi în mod obligator în strînsă legătură cu hipokaliemia.

Ca tulburări cardiace, sînt de semnalat apariția de aritmii cardiace (extrasistole atriale/ventriculare, tahiaritmii atriale) și modificări electrocardiografice.

Poliuria, în special nocturnă (nicturie), rezistentă la vasopresină și însoțită de polidipsie, ar fi pentru unii relativ constantă (cam 72% din cazuri), fiind condiționată de scăderea capacității de concentrație a rinichiului (185), prin nefropatie hipokaliemică.

Alte semne fizice semnalate sînt:

— manevra Trousseau pozitivă, ca și semnul Chvostek, ambele fiind expresia unei hiperexcitabilități neuromusculare latente. La femei, în circa 1/4 din cazuri apar crize tipice de tetanie, expresia clinică a alcalozei hipocloremice;

— manevra Valsalva poate fi de real folos, lipsa puseului hipertensiv și a bradicardiei, după încetarea presiunii intratoracice, constituind un element caracteristic APA (18);

— lipsa edemelor este, în sfîrșit, un semn negativ apreciat de majoritatea autorilor drept caracteristic (38, 100, 180, 185). Apariția acestora sugerează complicarea cu o nefropatie și/sau insuficiență cardiacă congestivă.

Explorări paraclinice. 1.*Examenele biochimice uzuale* pun în evidență răsunetul metabolic al hiperaldosteronismului.

— *Hipokaliemia* reflectă depleția potasică și este aproape totdeauna sub 3 mEq/l (în cazuri extreme coboară sub 2 mEq/l), constituind constanta biologică utilizată ca „screning test". După Salvador (151), în 6 din 7 cazuri, kaliemia ar fi sub 3 mEq/l. Subliniind deosebita semnificație a hipokaliemiei, Sokolow și McIllroy (163) afirmă că potasiul ce depășește constant 4 mEq/l „elimină un APA cu așa mare probabilitate, încît alte investigații aprofundate nu sînt indicate".

Scanned with OKEN Scanner

Pentru a avea valoare, dozarea potasiului seric impune mai multe precauții: a) bolnavul să fie în regim normosalin (6—9 g ClNa/zi); b) suprimarea salidiureticelor cu cel puțin două săptămîni mai înainte; c) recoltarea sîngelui să se facă fără garou sau masaj, pe anticoagulant. Determinările kaliemiei să fie repetitive (la 1—2 săptămîni interval), cunoscut fiind că hipokaliemia poate fi permanentă sau intermitentă.

Se poate demasca o hipokaliemie prin două metode: fie supunînd bolnavul la un regim hipersalin timp de o săptămînă, fie administrînd tiazide (hidroclorothiazidă 100 mg/zi), una-două săptămîni. Încărcarea cu sare nu se va practica la bolnavi cu tensiunea diastolică peste 115 mm Hg sau cu semne de insuficiență cardiacă congestivă.

Sindromul Conn „normokaliemic", formă particulară, cu potasiu seric normal, este rar și ar repreznta o perioadă precoce a APA. Alți cercetători socotesc normokaliemia de-a dreptul excepțională în APA, fiind mai adesea întîlnită la pacienți cu IHA (9).

— *Hipernatremia* (Na^{+1}>142—145 mEq/L sau 144—149 mEq/L (citat după 12) este rară, deci de importanță secundară pentru diagnostic; originea sa rezidă atît în retenția de sodiu, cît și în pierderea de apă prin poliurie (185).

— *Alcaloza hipocloremică,* cu creșterea rezervei alcaline peste 26 mEq/l (sau peste 60 vol. CO_2%) și a pH sanguin peste 7,45, completează triada metabolică clasică din APA. Explicația alcalozei ar fi multiplă: pierderea de ioni H^+ în urină, migrarea ionilor H^+ în celulele carențate în K^+ și mărirea capacității tubului proximal de reabsorbție a bicarbonatului filtrat (185).

Alte modificări sanguine minore: scăderea magneziului seric, scăderea hematocritului (prin hipervolemie) și tulburări ale probei hiperglicemiei provocate în aproape 50% din cazurile de APA hipo- și normokaliemic (36). Explicația acestei tulburări ar fi dată nu de un efect direct al aldosteronului (36), ci drept urmare a hipokaliemiei care tulbură utilizarea periferică a glucozei.

— *În urină,* acestor modificări sanguine le corespund:

— o hiperkaliureză peste 30 mval/zi (84, 100) sau 40 mval/zi, martor al pierderii de potasiu;

— o natriureză normală sau scăzută;

— inversarea raportului Na/K urinar;

— densitate urinară joasă, nedepășind 1 024 (proba de concentrație) și neinfluențată de testul setei, refractară la vasopresină;

— alcalinitatea urinii (sau urini neutre), cu un pH pe nemîncate peste 6, aparent paradoxală.

În afara principalelor modificări din sînge și urină, deja amintite, se mai pot identifica alte modificări biochimice orientative:

• scăderea eliminării sodiului prin sudoare și salivă, cu diminuarea/inversarea raportului Na/K;

• creșterea capitalului sodic total din organism și a sodiului de schimb (Na^{24}), cu scăderea potasiului de schimb (K^{24});

Scanned with OKEN Scanner

• alterarea probelor renale de clearance, cu proteinurie ușoară și predispoziție la infecții urinare (pielonefrită);

• eliminări urinare întotdeauna normale de 17 CS și 17 OH-cetosteroizi.

În cazul în care probele biochimice majore (în special hipokaliemia și hiperkaliureza) sprijină ipoteza de APA, un test auxiliar de orientare este testul cu spironolactonă, propus de Melby (106). Dacă după 4—6 săptămîni de administrare zilnică a 400 mg sprironolactonă, atît tensiunea arterială, nicturia (poliuria), cît și nivelul potasiului seric revin la normal, datele sînt considerate ca un argument solid în favoarea APA. Scăderea tensiunii diastolice trebuie să depășească 20 mm Hg. Testul cu spironolactonă ar fi pozitiv în 75% din cazurile de APA și el poate fi util în cazurile în care nu se poate doza aldosteronul.

Plecînd de la o HTA diastolică fără edeme, cu hipokaliemie semnificativă ($K^+ < 3$ sau 3,5 mEq/l) și permanentă, s-au recomandat diverse proceduri de evaluare în continuare a bolnavului, spre confirmarea/infirmarea unui APA (27, 84, 185). În tabelul XXIV este prezentată strategia „în trei trepte", propusă de Kaplan în 1982 (citat după 27).

Tabelul XXIV

Strategia pentru confirmarea unui hiperaldosteronism la un hipertensiv cu potasiu seric scăzut
(după N. M. Kaplan, 1982, din T. N. Caris, 1985)

1. Dacă potasiu în urina din 24 ore este mai mic decît 30 mEq:
   a. Mecanisme compensatorii ale organismului ce încearcă a conserva potasiul
   b. Hiperaldosteronism, dar nu primar
   c. A căuta alte cauze pentru pierderea potasiului:
      1) gastrointestinală
      2) terapie diuretică anterioară
2. Dacă potasiu în urina din 24 ore este mai mare decît 30 mEq/zi, se va măsura ARP:
   a) Dacă ARP este înaltă:
      1) Nu poate fi hiperaldosteronism primar
      2) Se vor căuta mecanisme care stimulează axa RAA:
         a) terapie cu estrogeni
         b) boala ischemică renovasculară
   b) Dacă ARP este joasă, hiperaldosteronismul primar este posibil
      1) A se măsura nivelurile plasmatice ale aldosteronului
         a) Dacă aldosteronul plasmatic este scăzut:
            (1) Nu poate fi hiperaldosteronism
            (2) A se căuta excese ale altor mineralocorticoizi
         b) Dacă aldosteronul plasmatic este ridicat, diagnosticul de APA s-a confirmat

Apare astfel că etapa logică diagnostică imediat următoare constă în a măsura ARP și nivelul aldosteronului în urină și sînge.

2. *Examene biologice speciale* pentru dovedirea excesului de secreție/excreție a aldosteronului și autonomiei sale.

Utilizarea mai largă a metodelor radioimunologice (RIA) pentru dozarea atît a reninei cît și a aldosteronului a facilitat mult diagnosticul

Scanned with OKEN Scanner

APA. Pentru corectitudinea rezultatelor se impun o serie de precauții: a) dietă normosodată (7 g sare pe zi); b) dozarea să se facă la 8 a.m., după repausul nopții; c) diureticele și antihipertensivele să fie oprite cu cel puțin o săptămînă înainte, iar spironolactona cu 3 săptămîni; d) să se execute mai multe dozări, pentru a putea trage o concluzie valabilă; e) dozarea ARP se poate face, cu încredere, cu ajutorul kit-urilor, în timp ce dozarea aldosteronului plasmatic este fidelă prin cromatografie; f) la femei, în perioada a doua a ciclului menstrual, valorile ARP și secreției de aldosteron sînt crescute, astfel încît aceste dozări trebuie efectuate în prima jumătate a ciclului.

Rezultatele dozărilor hormonale sînt edificatoare (decisive):

— *ARP* este mult scăzută sau chiar nulă sub 1—2 ng/ml/h (163) sau sub 0,5 ng/ml/h (151). Sokolow și McIllroy (163) afirmă răspicat că „un conținut normal al reninei în plasmă exclude APA drept cauză a hipokaliemiei". Mai mult, ARP nu este stimulabilă nici prin ortostatism (4 ore de plimbare), nici prin administrare de furosemid (20—40 mg/zi, timp de cîteva zile), aceasta constituind un test de valoare. Dozarea ARP permite, de asemenea, diferențierea aldosteronismului primar de cel secundar: în primul caz, ARP este suprimată și nestimulabilă, în cel secundar, dimpotrivă, crescută.

— *Concentrația plasmatică a aldosteronului (aldosteronemia)* și *excreția sa urinară (aldosteronuria)* alcătuiesc ultima etapă a diagnosticului de APA. În plasmă, nivelul aldosteronului depășește 9 ng/100 ml (>0,24 nmol/L) (185) sau obișnuit 12 ng/100 ml, nu rareori peste 20 ng/100 ml (151, 163). Cît privește excreția urinară, sub formă de glucuronid, tetrahidroaldosteron sau aldosteron liber (12), ea este mai mare decît 19 mcg/24 h (163) sau peste 50 nmol/24 h (98).

Nu este suficientă dovada excesului de aldosteron (în plasmă și urină), ci și lipsa suprimării sale (autonomia secreției) prin: perfuzie a 2 l ser clorurat 9‰ (în 2 ore) sau administrare orală, timp de 3—4 zile, a unui adaus de 200 mEq sodiu pe zi la dietă. În schimb, se obține un răspuns normal la încărcare cu potasiu sau perfuzie de ACTH (185).

Eliminarea 17 cetosteroizilor și 17-OH cetosteroizilor, este normală.

3. Tehnici specifice pentru *localizarea adenomului (diagnostic topografic.)*

Dat fiind volumul mic al adenoamelor (rar peste 30 mm diametru), retropneumoperitoneul. UIV și arteriografia renală, nu le pot depista. Următoarele procedee diagnostice pot fi utile:

• *flebografia suprarenaliană;* metoda constă în opacifierea retrogradă a ambelor vene suprarenale, prin cateterism selectiv, sub amplificator de imagine. Dat fiind condițiile anatomice, cateterizarea și introducerea substanței de contrast se execută mai ușor de partea stîngă decît cea dreaptă. Imaginea tipică în APA constă într-o zonă avasculară, ce desenează un aspect arciform, prin împingerea la periferie a micilor vene intraglandulare. Ea nu vizualizează decît adenoamele marginale cu un diametru peste 7 mm și pe cele intraglandulare peste 15 mm. Totuși, flebografia suprarenaliană rămîne o metodă invazivă care necesită o mare tehnicitate și nu este lipsită de complicații (hematoame intrasuprarenale, infarct suprarenal, dureri vii în flancuri/lombe). Metoda este mai puțin capabilă de a diferenția adenomul de o hiperplazie difuză (119);

Scanned with OKEN Scanner

• *dozarea aldosteronului* în sîngele venos suprarenalian, obținut prin cateterizarea venelor suprarenaliene a constituit un complement care a ridicat șansa localizării fiind apreciată în trecut „ca cea mai sigură metodă pentru localizarea unui adenom suprarenalian" (180). Unii autori (12) îi acordă și astăzi mare credibilitate socotind-o diagnostică, dacă îndeplinește unul sau ambele criterii: 1) valoare mai mică a aldosteronului (<1000 pg/ml) pledează pentru un adenom contralateral 2) o valoare mare a aldosteronului (>40 000 pg/ml) de o parte pledează pentru un aldosteronom ipsolateral. Pentru a fi sigur că sîngele recoltat provine din venele suprarenale, se recomanda dozarea concomitentă și a cortisolului (de 2—3 ori mai ridicat ca în vena cavă inferioară).

• *scintigrafia suprarenaliană* recomandată de Conn și colaboratori, în 1972, folosește I^{131}-colesterol, Adenomul fixează mai intens substanța radioactivă decît restul parenchimului. Tehnica marcării colesterolului sintetic nu este facilă, iar procedura cere o aparatură specială. Pentru a scoate mai bine în evidență localizarea adenomului și a facilita diferențierea sa față de hiperplazie, Conn (32) a recomandat o variantă a procedurii scintigramei suprarenaliene: administrarea a 2 mg/zi dexametason (inhibă secreția de ACTH), 2 zile înaintea injectării i.v. a radiocolesterolului. Sokolow și McIllroy apreciază că o scintigramă suprarenaliană cu I^{131}-colesterol pozitivă și un raport aldosteron pozitiv în sîngele venos suprarenalian, ar permite în 85—95% din cazuri, un diagnostic topografic corect. După experiența altor autori (citați după 12), scintigrafia suprarenaliană cu I^{131}-colesterol prezintă un mare procent de erori (aproximativ 27% din cazuri), întrucît fixarea nespecifică a radioizotopului în corticosuprenală, poate masca activitatea adenoamelor;

• *ecografia abdominală* poate descoperi un adenom corticosuprarenalian, dacă diametrul acestuia depășește 2 cm. Totuși, calitatea informației — mai ales la persoane cu abundentă grăsime retroperitoneală — oferită de ultrasonografie este inferioară CT, atît în depistarea tumorii, cît și în privința diferențierii de hiperplazie;

• *tomografia computerizată* (CT) reprezintă actualmente metoda de elecție pentru localizarea unui APA. La început, entuziasmul pentru aceasta modalitate de diagnostic a fost mai mic, dar cu timpul, obținerea imagini mai nete, prin ameliorări tehnice, a făcut ca metoda CT să fie considerată de majoritatea autorilor (12, 91, 185) ca procedeul inițial de ales în vizualizarea rapidă și neinvazivă a acestor mici adenoame din APA. Obezitatea și un strat abundent de grăsime retroperitoneală, pot creea oarecare dificultăți. Cu noile generații de aparate, CT descoperă în APA, adenoame cu un diametru de 1—2 cm în aproximativ 80% din cazuri (fig. 13).

2. Aldosteronismul idiopatic

Termenul de aldosteronism primar, dat de însăși Conn sindromului descris în 1955, pentru cazurile în care era vorba de un adenom solitar al suprarenalelor, a fost extins (Conn și Conn, citați după 32) și la bolnavi cu manifestări asemănătoare, dar la care s-a găsit o hiperplazie bilaterală suprarenaliană. Între 1970 și 1979 și alți cercetători au găsit la operație, la bolnavi cu tablou clinic de aldosteronism primar, o hiperplazie bilaterală a suprarenalelor. Redăm în tab XXV trei atare statistici.

Scanned with OKEN Scanner

Tabelul XXV

Date statistice privind incidența hiperaldosteronismului primar

Statistica	Aldosteronism primar	Adenom unic	Hiperplazie bilaterală
Biglieri și colab., 1970	49	35 (71%)	14 (29%)
Baer și colab., 1970	23	12 (52%)	11 (48%)
Conn, 1977	95	82 (86%)	13 (14%)

Independent de procentul variabil al celor două forme — prin adenom unic și prin hiperplazie biltarerală — o diferență a reieșit clar din comportarea HTA după suprarenalectomie totală sau subtotală: dispariția HTA în aproximativ 70—80% din cazurile de adenom solitar (unic), persistența sa în toate cazurile de hiperplazie.

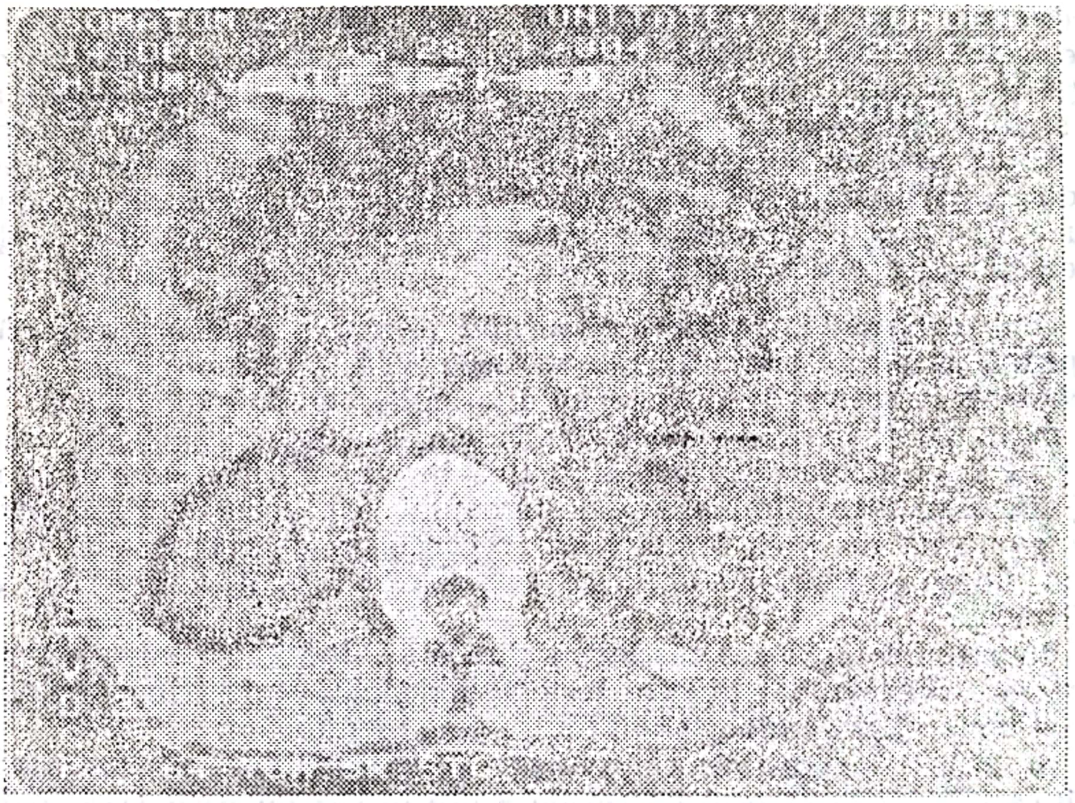


Fig. 13 — Adenom Conn (tomografie computerizată) în suprarenala stîngă, diametrul 2 cm confirmat operator.
Bolnavul H. V., 35 ani: normalizarea tensiunii arteriale postoperator.
Laboratorul de tomografie computerizată a spitalului Fundeni București (conf. dr. S. Georgescu).

S-a vorbit de diferențe legate de vîrstă, la copil dominînd forma cu hiperplazie, o opinie neacceptată de alții.

Complexitatea problemei sporește prin aceea că s-au descris și cazuri cu hiperplazie unilaterală (70), precum și existența așa-ziselor „tumori nefuncționale", constînd în noduli adrenocorticali foarte mici, de

Scanned with OKEN Scanner

1—2 mm sau adenoame bine încapsulate, cu un diametru de 2—3 cm, descoperite doar autopsic. Celulele atestă originea lor adrenocorticală, dar prezintă un grad înalt de diferențiere, ce nu permite concluzii asupra funcționalității lor (Evans) (7).

Denumirea dată cazurilor de aldosteronism primar prin hiperplazie suprarenaliană a fost obiect de controversă în raport cu explicația originii sale. Astfel, Biglieri și colaboratori în 1970 (15, 17) au sugerat termenul de aldosteronism idiopatic (IHA), cauza fiind necunoscută, în timp ce Baer și colaboratori (9), propun pe cel de „hiperaldosteronism pseudoprimar". Conn, încă din 1977 (32) și de atunci majoritatea cercetătorilor în domeniu, recunoscînd că stimulul extra-adrenal pentru producerea de aldosteron este necunoscut, preferă termenul de *aldosteronism idiopatic* (IHA), așa cum este actualmente folosit curent.

Morfopatologie. De regulă se găsește o hiperplazie suprarenală difuză sau focală, însoțită de noduli mici (cîțiva mm) sau mari (2 cm și peste — hiperplazie micro/macronodulară. Nodulii sînt constituiți din celule clare, încărcate cu lipide, uneori alcătuind mase compacte, iar electronmicroscopic aspectul este asemănător zonei fasciculate, mai curînd decît zonei glomerulare (7). Microscopic și ultrastructural, este dificil a-i diferența de nodulii din APA, pentru aceasta ajutînd extracția de steroizi sau studiile de biosinteză *in vitro* (Evans) (7). Celulele corticale hiperplastice sintetizează nu numai aldosteron, ci și cortisol, deoarece stimulul necunoscut responsabil de hiperplazia corticosuprarenală difuză și nodulară induce hiperfuncția simultană atît a zonei glomerulare, cît și a celulelor ce secretă glucocorticoizi (148).

Diferențierea între aldosteronismul primar prin adenom (APA) și cel prin hiperplazie bilaterală (IHA). Dacă HTA și tabloul clinic nu oferă elemente orientative de diagnostic diferențial, sindromul biologic este mai puțin sever în IHA: hipokaliemia, în genere, este superioară lui 3 mEq/l și electrocardiograma sugestivă în aproximativ 40% din cazuri (151); de asemenea eliminarea aldosteronului prin urină este mai mică și aldosteronemia nu prea înaltă (Baxter consideră o concentrație plasmatică a aldosteronului >30 ng/dl ca semnificativă pentru APA) iar ARP mai ridicată.

Neputîndu-se face o distincție clinică și biochimică între cele două forme s-au recomandat diverse teste funcționale — de frînare și stimulare — a secreției de aldosteron, dintre care menționăm:

- testul de postură: concentrația aldosteronului în plasmă nu se modifică sau scade în ortostatism de 4 ore în caz de APA (129, 185), în timp ce în IHA aldosteronul plasmatic crește net; în schimb, ARP nu crește sau crește foarte puțin în ortostază în APA, în timp ce în IHA crește, deși rămîne la valori subnormale;
- testul perfuziei cu soluție salină (2 l în 4 ore, dimineața): lipsa normalizării aldosteronemiei la bolnavi cu adenom solitar, în contrast cu hiperplazia bilaterală;
- testul cu captopril: scăderea nivelului aldosteronului plasmatic în caz de hiperplazie suprarenală, dar nu în caz de adenom solitar.

La metodele biologice folosite pentru diagnosticul diferențial, se pot adăuga alte două metode utile pentru localizarea adenomului (98):

Scanned with OKEN Scanner

— dozajul selectiv al aldosteronului, în paralel cu cortisolul, în sîngele venos recoltat prin cateterizarea de ambele părți a venelor suprarenale: concentrații similare se vor găsi bilateral în IHA, creșterea concentrației unilateral, concomitent cu suprimarea aldosteronului (și cortisolului) de partea contralaterală, în adenomul unic, solitar;

— scintigrama radioizotopică cu colesterol marcat, executată sub tratament cu dexamethason (2 mg la 6 ore, cu 2 zile înainte), informează asupra funcției secretoare și permite depistarea adenoamelor foarte mici (<5 mm).

În tabelul XXVI sînt rezumate criteriile de diferențiere între aldosteronismul primar prin adenom sau hiperplazie bilaterală.

Tabelul XXVI

Criterii diferențiale între APA și IHA

(după Hazard și Perlemutter, 1983; Siragy și Carey, 1986; Oelkers, 1988, modificat)

Criterii	*Adenom* (APA)	*Hiperplazie bilaterală* (IHA)
Intensitatea manifestărilor clinice	mare	mai mică
Severitatea anomaliilor biologice	marcată	mai ștearsă
Ritmul circadian al aldosteronului plasmatic	păstrat	abolit
Testul ortostazei:		
— ARP	nu crește bazal nul/foarte scăzut	crește
— aldosteron plasmatic	scade (bazal ↗)	crește net (bazal normal sau ↗)
— P-18-OH-B[a)]	scade (bazal ↗)	crește net (bazal normal)
Frînarea prin încărcare sodică (soluție salină)	absentă	prezentă (<10 ng/g/dl)
Stimulare prin ACTH	prezentă	absentă/redusă
Concentrarea aldosteronului în efluentul venos suprarenalian — inclusiv raportul aldosteron/cortisol	lateralizare	lipsa lateralizării
Afectarea suprarenalelor:		
— scintigrama suprarenalelor (sub dexamethason)	nodul unilateral	aspect simetric bilateral
— tomografie computerizată (CT)	nodul unilateral	aspect simetric bilateral
Testul de captopril	≈ ↗	↘
Frecvență	circa 60%	circa 40%

a) P-18-OH-B = 18-OH-corticosteron plasmatic
bazal = după deșteptare, culcat, ora 8,00
ortostază = umblat timp de 2—4 ore

3. Hiperaldosteronismul vindecabil prin glucocorticoizi

Hiperaldosteronismul vindecabil (suprimabil) prin glicocorticoizi (GRHA) este o formă rară de aldosteronism cu caracter familial. Sutherland și colaboratori, în 1966 (168), au descris pentru prima oară, la un

Scanned with OKEN Scanner

tînăr și tatăl său, această entitate clinică, ale cărei manifestări (HTA, hipokaliemie și hiperaldosteronism) au putut fi înlăturate prin administrarea de dexamethason. Ulterior, alți cercetători au descris noi cazuri (66, 112, 168).

Leziunea histopatologică, pare a fi o hiperplazie suprarenaliană, în special în *zona glomerulosa*. Se va suspecta un GRHA la o persoană tînără (sub 30 ani) și cu anamneză de hiperaldosteronism la unul sau mai mulți membri ai familiei, la care administrarea timp de 4—6 săptămîni de dexamethason, corijează atît HTA, cît și stigmatele biochimice (hipokaliemie, hiperaldosteronemia). 17-CS și 170-HC sînt normali. La computertomografie sau scintigrafia suprarenală, nu se găsește tumoră.

Referitor la mecanismul acestui tip de hiperaldosteronism suprimabil, există doar ipoteze: HTA este produsă de un alt steroid decît aldosteronul (126); existența unor receptori anormali în suprarenală pentru ACTH, în celulele producătoare de aldosteron (77); răspuns excesiv a celulelor producătoare de aldosteron la ACTH, datorat unei probabile anomalii suprarenale (69);

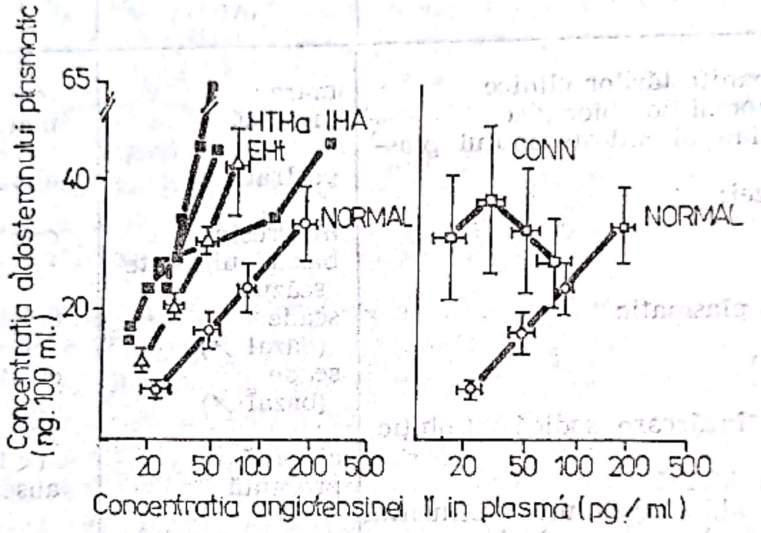


Fig. 14 — Răspunsul concentrației aldosteronului plasmatic la perfuzia i.v. de angiotensină II în 4 doze: 0,5; 1,0; 2,0 și 4,0 ng/kg/min. Fiecare doză s-a administrat timp de o oră; pe abscisă concentrația plasmatică a AII înainte și după perfuzie. Subiecți normali, sindrom Conn și HTA esențială sînt reprezentați ca grupuri cu valori medii ±DS. Bolnavii cu hiperaldosteronism netumoral (IHA) sînt reprezentați individual.

Diagnostic. *Diagnosticul pozitiv al aldosteronismului primar prin adenom* se bazează pe asocierea unei HTA diastolice (fără edeme) și a triadei biochimice: hipokaliemie (în special), hipernatremie și alcaloză metabolică cu ARP scăzută/nulă și nestimulabilă, precum și o producție mărită și autonomă de aldosteron (concentrația în plasmă > 20 ng/dl și excreția urinară — THA — > 17 mcg în 24 ore).

Față de IHA și de GRHA se vor folosi criteriile de diferențiere semnalate în tabelul XXVII.

Scanned with OKEN Scanner

Testul screening pentru depistarea în populație este dozarea potasiului seric, în condiții de dietă normosodată (120 mEq/zi) și fără medicație saluretică.

Plecînd de la scăderea potasiului seric, diagnosticul diferențial se va face în primul rînd cu HTA hipokaliemice (tabelul XXVII).

În diagnosticul diferențial se vor exclude sindromul Liddle („pseudohiperaldosteronism"), sindromul Bartter, precum și alte forme de hiperaldosteronism secundar — multe din ele neînsoțite de HTA.

Tabelul XXVII

HTA hipokaliemică — cauze

1. *Cauze suprarenale:*
   — exces de DOC — deficiențe enzimatice (11β- și 17α hidroxilază)
   — hipercortisolism — Cushing adrenal, Cushing ectopic prin carcinom ce produce ACTH sau prin administrare de glucocorticoizi
2. *Cauze renale:*
   — HTA renovasculară
   — HTA malignă (accelerată)
   — pielonefrită cu pierdere de potasiu (și HTA)
   — tumori secretante de renină (reninoame)
   — sindromul Liddle
3. *Cauze exogene (medicamentoase):*
   — succus liquiritiae, carbenoxolon etc.

Tratament. În adenomul adrenocortical solitar (APA), extirparea chirurgicală a suprarenalei în care se află adenomul este indicația terapeutică de elecție. Se obține, în interval de aproximativ un an, normalizarea TA la 60—75% din cazurile operate (16, 32, 59, 151, 163). Ledingham, în 1987, admite un procent ceva mai scăzut de vindecări (50—60%), iar dintr-un studiu mai vechi (161) la bolnavii urmăriți pînă la 10 ani, rezultă că în jur de 40% din bolnavii cu APA operați rămîn hipertensivi. Anomaliile biochimice, însă, (hipokaliemia, hiperaldosteronuria etc.), în aproape toate cazurile, se corectează repede.

Un test predictiv al rezultatului favorabil operator îl constituie efectul administrării de spironolactonă, 200—400 mg, 4—6 săptămîni; normalizarea tensiunii arteriale și dispariția hipokaliemiei este de bun augur pentru succesul suprarenalectomiei unilaterale (59, 151, 161).

Calea de abord va fi rar lombară unilaterală, cînd se cunoaște preoperator, cu mare precizie, sediul adenomului solidar suprarenal. În schimb, pentru a oferi un control larg al ambelor suprarenale, se preferă, de regulă, calea anterioară xifoombilicală, care permite chirurgului explorarea minuțioasă a celor două glande.

Ca pregătire preoperatorie, unii folosesc administrarea spironolactonei, eventual și potasiu oral, în scopul de a evita aritmii cardiace și scăderea performanței cardiace, favorizate de hipokaliemie.

Postoperator, există destul de rar riscul unui hipoaldosteronism trecător (prima lună), cu hiponatremie și hiperkaliemie, evitabil prin menținerea sării în alimentație. Ledingham 1987 (98) recomandă pentru această deficiență mineralocorticoidă, ca medicație, DOCA parenteral sau 9-alfa-fluorohidrocortizon *per os*.

Scanned with OKEN Scanner

În cazul refuzului operației, în formele ușoare de APA sau în prezența contraindicațiilor generale, alternativa rămîne spironolactona, 75—300 mg pe zi, cu o medie de 150 mg (185), deși unii (98) recomandă creșterea dozei zilnice pînă la 800 mg! Dozele, inițial mai mari, se reduc apoi treptat, pînă la cea mai mică doză eficace, ca tratament de lungă durată.

Administrarea timp îndelungat a spironolactonei este capabilă a determina efecte secundare: scăderea libido-ului, impotență și ginecomastie la bărbați, tulburări menstruale la femeie.

Intoleranța la spironolactonă impune a se încerca un tratament cu un diuretic care economisește K^+ (și nu inhibă aldosteronul), amilorid, capabil a reduce HTA și a normaliza kaliemia, în doză de 20—40 mg/zi.

Cînd HTA nu poate fi controlată cu spironolactonă sau amilorid, se va recurge la antihipertensivele uzuale. Atkinson și colaboratorii (1981) recomandă asocierea spironolactonă — captopril.

Ignorarea diagnosticului de APA și administrarea de tiazide, duce la sindrom hipokaliemic tipic, cu scăderea K^+ chiar sub 3 mEq/l și manifestările clinice tipice.

Dacă un carcinom suprarenal este cauza aldosteronismului primar, extirparea rapidă a tumorii este soluția terapeutică, precedată de o cură de spironolactonă, 300—400 mg/zi.

Hiperplazia bilaterală idiopatică (IHA) nu are indicație operatorie, toți cercetătorii fiind de acord asupra eșecului adrenolectomiei bilaterale sau subtotale, care, în plus, poate expune la riscul insuficienței suprarenale. Rareori însă s-a înregistrat o ușoară scădere a TA (59).

Rezultă astfel că în IHA, tratamentul medical cu spironolactonă, 100—400 mg zilnic (12), reprezintă prima indicație. Un efect parțial sau intoleranța pentru spironolactonă face profitabilă asocierea cu tiazide (180), ca și combinația hidroclorotiazidei cu triamteren (161). După unii (12) este recomandabilă asocierea antagoniștilor calciului sau beta-blocantelor.

Mai de curînd (Winterberg și colaboratorii, 1985 — citați după 12) au fost comunicate rezultate favorabile cu un inhibitor competitiv al 3 beta-hidrosteroid-dehidrogenazei, trilostan, în doză de 120—240 mg/zi, *per os*. Ca efect secundar mai important se menționează diareea. Printre alte medicații propuse, fără verificarea probei timpului se găsesc agoniști ai dopaminei sau anticalcice.

Hiperaldosteronismul suprimabil prin glucocorticoizi (GRHA) beneficiază de administrarea a 2 mg/zi dexamethason, 2—4 săptămîni ca probă terapeutică; odată dovada eficienței asupra HTA și anomaliilor biochimice fiind făcută, se va trece la administrarea de durată (59).

BLOCURI ENZIMATICE CORTICALE ÎNSOȚITE DE HTA

Deficitele enzimatice în 11 beta-hidroxilază și 17-alfa-hidroxilază alcătuiesc cele două forme ale hiperplaziei corticosuprarenale congenitale, însoțite de HTA.

Deficiența în 11-beta-hidroxilază reprezintă forma hipertensivă a ceea ce s-a numit sindromul adiposogenital. Blocul enzimatic (fig. 15) împiedică formarea cortisolului (F) din precursorii săi 11-desoxicorticoste-

Scanned with OKEN Scanner

rol (S) și 17-hidroxiprogesteron și transformarea desoxicorticosteronului (DOC) în corticosteron. Drept urmare, se acumulează în exces produsul S, care este mineralcorticoidul ce va antrena HTA și hipokaliemie, în timp ce sinteza redusă de cortisol stimulează secreția anormală de ACTH (concentrații plasmatice mari) și prin aceasta se ajunge la formarea crescută de androgeni, a căror expresie clinică este virilizarea. În schimb, sinteza adrenală a androgenilor nu este tulburată.

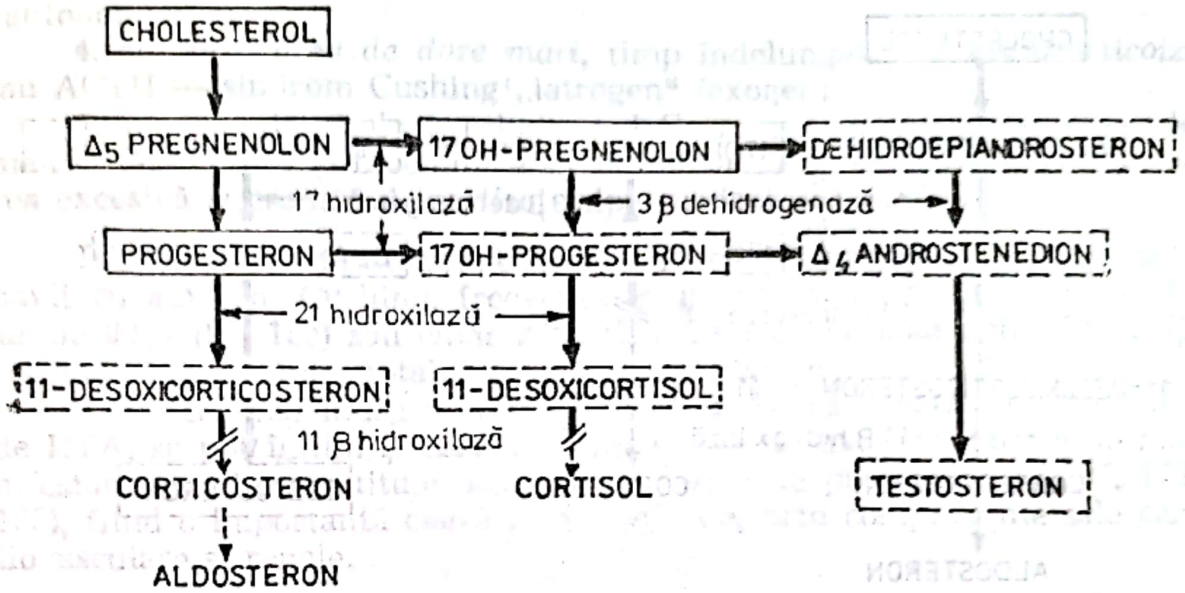


Fig. 15 — Blocul enzimatic în deficiența în 11 β-hidroxilază (după Hazard J., Perlemuter L., 1983).

Este încă obiect de controversă dacă defectul enzimatic își are sediul numai în zona fasciculată sau și în zona glomerulată.

Expresia clinică va fi o HTA hipokaliemică însoțită de virilizare la fetițe și de pubertate precoce la băieți.

Deficiența în 17-alfa-hidroxilază a fost demonstrată de Biglieri și colaboratori, în 1966, la o bolnavă cu amenoree și HTA. Este excepțional de rară.

Ca mecanism fiziopatologic, este tulburată sinteza atît a cortisolului, cît și a steroizilor sexuali (androgeni și estrogeni) (fig. 16). Prin mecanism *feed-back*, carența în cortisol, stimulează lobul anterior hipofizar, provocînd secreția mărită de ACTH, care — prin intermediul DOC, corticosteronului și 18-OH corticosteronului (steroizi cu acțiune mineralcorticoidă) — produc HTA.

Secreția de aldosteron este mult scăzută (fig. 16.)

Tabloul clinic poate fi rezumat la hipogonadism, alcaloză hipokaliemică și HTA (187). Diagnosticul se pune la pubertate-adolescență, la sexul feminin, prin amenoree primară și întîrzierea apariției caracterelor sexuale secundare, la băieți pseudohermafrodism, *genitalia ambigua*, hipospadias perineoscrotal, ginecomastie patologică, toate în contextul unei HTA cu hipokaliemie.

Tratamentul ambelor deficite enzimatice corticale constă în administratarea de glucocorticoizi (hidrocortison 40 mg/zi sau dexamethason 1—

Scanned with OKEN Scanner

2 mg/zi), prin care se opreşte mecanismul *feed-back;* prin frînarea secreţiei de ACTH, nivelul DOC scade, TA şi kaliemia revin la normal, fenomenele de virilizare retrocedează treptat.

S-au descris (151) şi blocuri enzimatice corticale parţiale, mai ales la femeie, cu HTA moderată şi hiperandrogenie (tulburări de fecunditate, hipertricoză, spariomenoree), ARP şi aldosteronemia normală sau scăzute, potasiu seric normal sau uşor scăzut şi disociaţie hormonală sub de-

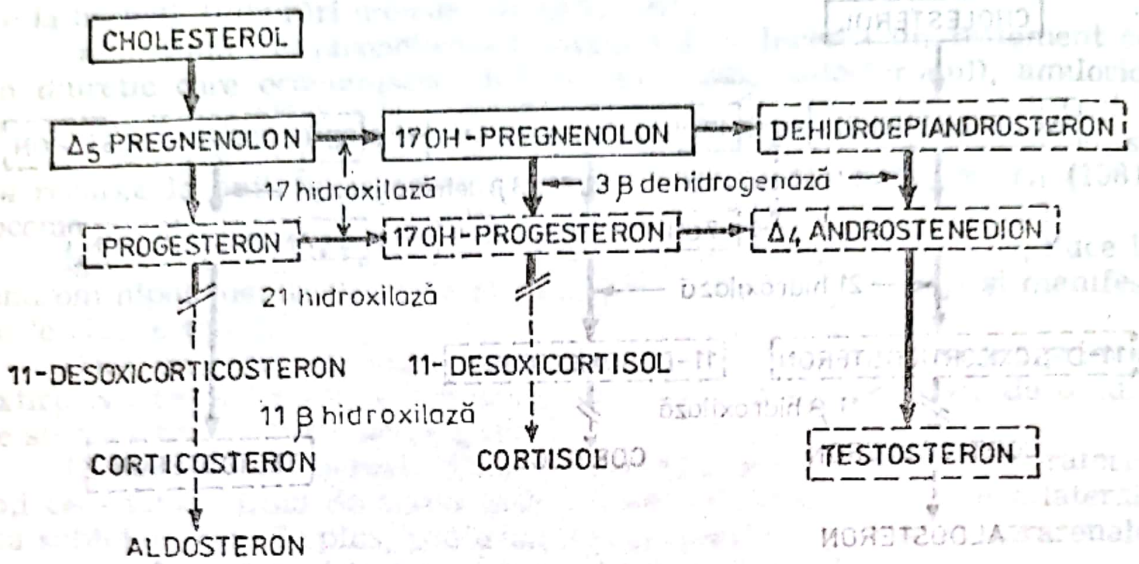


Fig. 16 — Blocul enzimatic în deficienţa în 17 α-hidroxilază (după Hazard J., Perlemuter L., 1983).

xamethason: creşterea 17-CS şi reducerea paralelă a OH-corticosteroizilor.

S-a invocat, de asemenea, intervenţia altor mineralocorticosteroizi (18-OH DOC, 16-OH DHA, de exemplu), în special în acele cazuri de HTA cu renină joasă, dar cu secreţie de aldosteron normală sau scăzută.

SINDROMUL CUSHING

Harvey Cushing a descris, în 1912, un sindrom care asocia obezitatea tronculară, HTA, hirsutism, striuri purpurice, tulburări menstruale, astenie, glucozurie, osteoporoză, precum şi adenoame bazofile hipofizare sau hiperplazia suprarenalelor. Cushing a anticipat că celulele bazofile „elaborează o substanţă care are un puternic efect stimulator asupra corticosuprarenalei" (citat după 62).

Progresul cunoştinţelor cu privire la fiziopatologia noului sindrom, dozările hormonale pentru studiul funcţiei corticosuprarenale şi lărgirea cadrului nosologic, au dezmembrat sindromul Cushing în 4 entităţi diferite, în raport cu cauza declanşatoare (27, 62, 86, 123, 138, 185, 186):

1. *hiperplazie corticosuprarenală bilaterală* produsă fie de o tumoare (adenom bazofil sau cromofob) hipofizară, fie de o disfuncţie hipofizo-hipotalamică (fără adenoame hipofizare), cu hiperproducţie de ACTH;

2. *tumori neendocrine* (carcinom bronşic cu celule în „boabe de ovăz", timoame, carcinom de pancreas, tumoră ovariană, carcinom medu-

lar de tiroidă, adenom bronșic), cu secreție de peptide asemănătoare cu acțiunea ACTH-ului sau CRF, avînd ca rezultat tot o hiperplazie suprarenaliană bilaterală (sindrom Cushing „ectopic" sau paraneoplazic); întrucît tumorile neendocrine aparțin probabil sistemului celular APUD („Amin-Precursor-Uptake and Decarboxilation"), ele au primit denumirea de „apudoame" (123, 143).

3. *tumori corticosuprarenaliene* (adenoame și mai rar carcinoame), cu producție autonomă de cortisol — sindrom Cushing „primar" sau „autonom";

4. *administrarea de doze mari,* timp îndelungat, de *glucocorticoizi* sau ACTH — sindrom Cushing „iatrogen" (exogen).

Indiferent de etiologie, sindromul Cushing cuprinde o varietate de manifestări clinice și biochimice — hormonale care rezultă din producerea excesivă și cronică de cortisol (hipercortisolism) (172).

Incidența și semnificația clinică. HTA se întîlnește obișnuit la bolnavii cu sindrom Cushing, frecvența în genere acceptată situîndu-se în jur de 80% (97, 185) sau chiar 90% (27). În schimb, doar sub 0,5% (27), cel mult 1% (143) din totalul hipertensivilor au un sindrom Cushing.

Dacă cei mai mulți bolnavi prezintă o formă ușoară sau moderată de HTA, se pot întîlni și cazuri severe sau chiar maligne. Forma de manifestare a HTA constituie un element major de prognostic (43, 97, 172, 185), fiind o importantă cauză de mortalitate, prin complicațiile sale cardiovasculare și renale.

Mecanismul patogenic al HTA din sindromul Cushing este incomplet precizat. Coincidența nu poate fi acceptată, un argument solid în acest sens fiind revenirea la normal a TA la 60% din bolnavii la care sindromul Cushing s-a vindecat (162).

Ipotezele patogenetice ale HTA pot fi grupate astfel (84, 150, 162, 172):

— *Efectul cortisolului în retenția de sare și apă.* Mari concentrații de cortisol posedă acțiune mineralocorticoidă de retenție a sodiului și apei, iar aceasta antrenează direct și indirect creșterea rezistenței periferice totale (RPT) și, consecutiv, HTA (27, 86, 180). În sprijinul rolului hipercortisolismului, se poate aduce drept argument dispariția HTA numai în acele cazuri în care se constată postoperator normalizarea concentrației cortisolului plasmatic (citat după 23).

— *Producerea în exces* — în afară de cortisol — a *unor steroizi mineralocorticoizi,* cum ar fi: aldosteron, DOC, 11-deoxicortisol și corticosteron. În sindromul Cushing ectopic (tumori neuroendocrine secretante de ACTH), acea formă în care HTA se întîlnește cu cea mai mare frecvență, s-a evidențiat existența unei producții mult mărite de DOC și compus B (Biglieri și colaboratori, citați după 180). Alți cercetători, însă, au remarcat că excesul de aldosteron, DOC și corticosteron nu este regula în sindromul Cushing, secreția lor putînd fi adesea normală Christy și Laragh (citați după 86) au găsit doar în unele cazuri de sindrom Cushing o hipersecreție de aldosteron, ceea ce i-au determinat pe autori a nega intervenția sa în patogenia HTA din acest sindrom. Prezența unei hipokaliemii (cu alcaloză metabolică) în sindromul Cushing ar indica un exces de mineralocorticoizi și ridica bănuiala unui ade-

Scanned with OKEN Scanner

nom/carcinom suprarenalian sau producție paraneoplazică ectopică de ACTH, iar nu forma hipofizar hipotalamică (boala Cushing) (12). Nu ar exista o corelație între gradul hipokaliemiei și HTA la bolnavi cu sindrom Cushing; în schimb, aminoglutethimidul — un inhibitor al biosintezei steroizilor suprarenalieni —, inhibă la unii bolnavi alcaloza hipokaliemică (172).

— *Modificarea unor factori vasculari*, indusă de steroizi, s-ar asocia factorilor umorali în geneza HTA din sindromul Cushing. Excesul de glucocorticoizi crește reactivitatea vasculară la catecolaminele circulante, urmare probabilă a faptului că cortisolul inhibă degradarea enzimatică (prin COMT) a adrenalinei/noradrenalinei din peretele vascular (180). Taylor și Bartter (172) admit că nu se cunoaște încă contribuția interacțiunii dintre cortisolul circulant crescut și catecolaminele produse endogen la dezvoltarea și menținerea HTA din sindromul Cushing; în schimb, se știe că excreția catecolaminelor libere, AVM și metanefrinelor, la majoritatea bolnavilor cu sindrom Cushing, este normală (172).

— Mai de curînd, s-a incriminat *participarea sistemului renină-angiotensină*. Urmare a excesului de cortisol, cantitatea de angiotensinogen produs de ficat, ar crește, și de aici, și angiotensina II, cu puternica sa acțiune vasopresoare. Administrarea de corticosteroizi și ACTH, atît la cîini sau șobolani normali, cît și la oameni normali, mărește cantitatea de substrat al reninei. În schimb, dozările ARP au arătat rezultate divergente: uneori valori normale, mai rar scăzute sau crescute. O excreție excesivă de DOC — constatată în unele cazuri de sindrom Cushing — ar explica scăderea sau chiar suprimarea concentrației reninei plasmatice (23).

Cu toată sărăcia cercetărilor hemodinamice în sindromul Cushing. se poate afirma că HTA îmbracă aspectul unei HTA de rezistență, consecința răspunsului vascular exagerat (exces de sodiu în miocitul din arteriolă), față de catecolamine (și angiotensină II?); ar interveni, foarte probabil, și hipervolemia consecutivă retenției de sare și apă. Ambele efecte sînt produse de hipercortisolism și, posibil, prin intervenția unor hormoni mineralocorticoizi.

De altfel, tot excesul de cortisol explică și alte acțiuni metabolice caracteristice: atrofia musculară și slăbiciunea; distribuția depozitelor de grăsimi (obezitate tronculară, față „lunară"); diabetul zaharat sau scăderea toleranței la glucoză.

Diagnosticul clinic este, în genere, facilitat de aspectul (habitusul) clasic al pacienților; *facies lunata* (cu roșeața obrajilor), obezitate tronculară și ceafă de bivol, în combinație cu HTA (62, 137, 162, 186, 188).

După Smiley (62) prezența a trei sau mai multe din următoarele simtome, sugerează puternic diagnosticul de sindrom Cushing slăbiciune extremă, cu topire musculară, obezitate tronculară, *striae rubrae densae* (pe fese, abdomen, axile), echimoze cu număr normal de trombocite, HTA, osteoporoză și intoleranță la glucoză.

Prezența formelor clinic atipice și necesitatea confirmării diagnosticului, obligă efectuarea unor **teste de laborator:** a) dozarea cortisolului în urina din 24 ore (peste 125 mcg) și b) dozarea cortisolului plasmatic (la orele 7 și 10 a.m.) după administrarea la culcare a 1 mg dexametha-

Scanned with OKEN Scanner

son. O cantitate de cortisol, în urina din 24 ore, sub 100 mcg sau suprimarea cortisolului la un nivel sub 5 mg/dl, exclude efectiv un sindrom Cushing (12). Existînd mari variaţii circadiene, determinarea concentraţiei în plasmă sau urină a hormonilor doar la o singură priză, nu are valoare (12). Dozarea 17-OH steroizilor urinari este mult mai puţin sensibilă pentru diagnostic (174).

Odată dovedit hipercortisolismul, se va trece la diagnosticul diferenţial etiologic, al formei de sindrom Cushing, pentru care se vor asocia dozarea ACTH-ului şi teste de suprimare (cu dexamethason, preferenţial sau testul cu metopiron).

În figura 17 sînt sintetizate principalele modificări hormonale din HTA adrenocorticală: sindromul Cushing, hiperaldosteronismul primar şi deficienţele enzimatice (11-betahidroxilază şi 17-alfa hidroxilază).

În afara testelor funcţionale cu multiple variante tehnice, procedeele de localizare ale modificărilor morfopatologice cele mai importante constau în tomografia computerizată la nivelul hipofizei sau suprarenalelor, ca şi scintigrafia suprarenală cu Iod-131-6-beta-Iod-metilcolesterol (12).

Angiografia este rezervată pentru a deosebi carcinoamele şi metastazele suprarenaliene de adenoame (12).

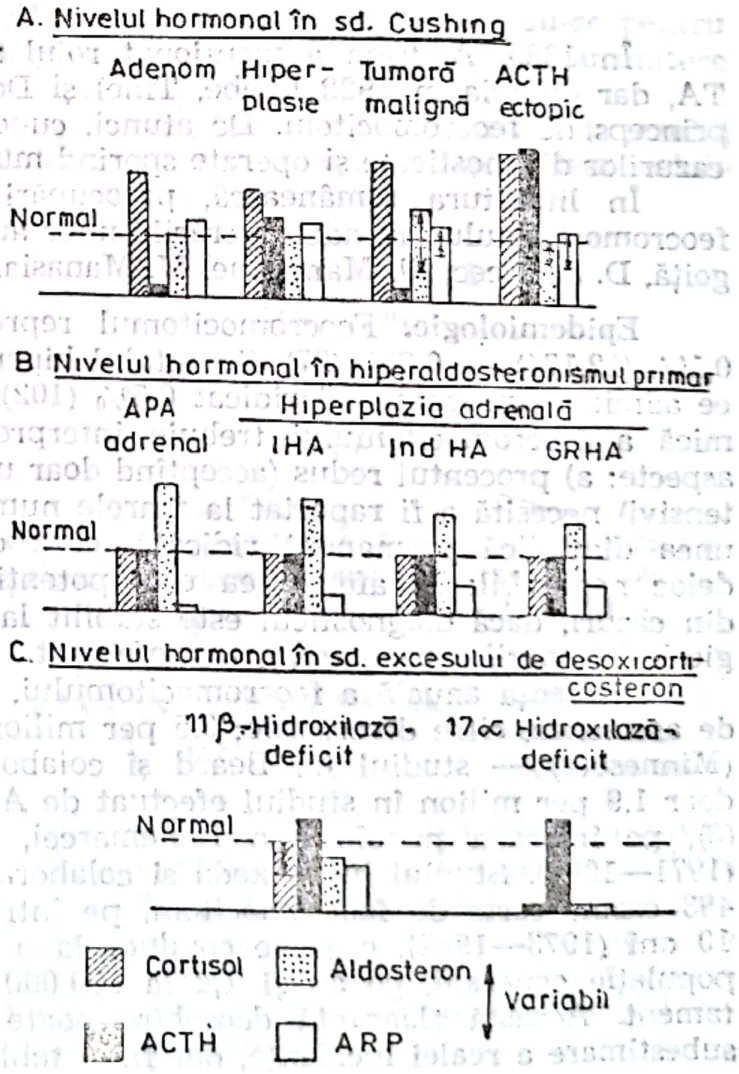


Fig. 17 — Nivelul hormonal în sindromul Cushing, aldosteronismul primar şi excesul de desoxicorticosteron. A. Nivelul hormonal în sindromul Cushing. B. Nivelul hormonal în aldosteronismul primar prin adenom (APA); hiperaldosteronismul idiopatic (IHA); aldosteronismul nedeterminat (IndHA); hiperaldosteronismul vindecabil prin desoxicorticosteron. C. Nivelul hormonal în sindromul prin exces de desoxicorticosteron (după Biglieri E. G., Lopez J. M., 1976).

Tratamentul sindromului Cushing este necesar dat fiind prognosticul său rezervat (50% supraviețuire medie, după 5 ani, la cei netratați), dar el diferă după forma etiologică. Operația — înlăturarea chirurgicală a adenomului hipofizar sau suprarenal — este indicația de elecție (12, 186): în caz de adenom hipofizar — hipofizectomie transsfenoidală, iar în prezența unui adenom/carcinom — adrenalectomie unilaterală.

Dacă nu se descoperă un adenom hipofizar, ca și în hiperplazia adenomatoasă nodulară bilaterală a suprarenalelor, se va practica o suprarenalectomie bilaterală. Deseori, este necesară o terapie de substituție, trecătoare sau tot restul vieții (12). Aminoglutethimidul și Metopirona sînt rezervate carcinomului inoperabil de corticosuprarenală ca și sindromului ACTH ectopic inoperabil (12). Aceste medicamente adrenostatice prezintă efecte secundare, sînt greu de manipulat și capabile a produce o criză Addison (12, 123).

Întrucît la aproximativ 55% din cazurile de sindrom Cushing persista postoperator HTA, se impune asocierea unei medicații antihipertensive clasice (12).

FEOCROMOCITOMUL

În 1885, Addison a menționat rolul suprarenalelor în menținerea TA, dar de-abia în 1922 Labbé, Tinel și Doumer au publicat observația princeps de feocromocitom. De atunci, cunoștințele s-au lărgit, numărul cazurilor diagnosticate și operate sporind mult.

În literatura românească, preocupări și contribuții în problema feocromocitomului au adus lucrările unor autori ca G. Ionescu, C. I. Negoiță, D. Setlacec, Fl. Mandache, M. Manasia, S. Papadopol ș.a.

Epidemiologie. Feocromocitomul reprezintă o cauză rară de HTA: 0,1% (12,174) — 0,2% (27) din totalul hipertensivilor; există însă autori ce admit un procent mai ridicat 0,5% (102) și chiar 1% (28). Prevalența mică a feocromocitomului trebuie interpretată ținînd seama de două aspecte: a) procentul redus (acceptînd doar un caz la 1 000 bolnavi hipertensivi) necesită a fi raportat la marele număr de hipertensivi, cu tensiunea diastolică permanent ridicată, ceea ce reprezintă un contingent deloc neglijabil; b) afecțiunea este potențial radical curabilă în 90% din cazuri, dacă diagnosticul este stabilit la timp și tratamentul chirurgical al tumorii cauzatoare, corect efectuat.

Incidența anuală a feocromocitomului, în populația generală, oferă, de asemenea, cifre divergente: 9,5 per milion în populația din Rochester (Minnesota) — studiul lui Beard și colaboratori, 1983 (13) — față de doar 1,9 per milion în studiul efectuat de Andersen și colaboratori, 1986 (3), pe întreaga populație a Danemarcei, pe o perioadă de 10 ani (1971—1981). Studiul lui Takeda și colaboratori, în 1986 (170), cuprinde 493 cazuri certe de feocromocitom, pe întreaga Japonie, în decursul a 10 ani (1973—1982), ceea ce conduce la o incidență de 0,5 per milion populație generală, pe an și 1,4 la 100 000 hipertensivi aflați sub tratament. Această flagrantă deosebire poate fi explicată prin: posibila subestimare a realei incidențe, dat fiind tabloul clinic proteiform, uneori

Scanned with OKEN Scanner

atipic sau chiar asimptomatic; profunzimea tehnicilor folosite în screening-ul etiologic al hipertensivilor și gradul de cunoaștere a bolii de către medicul generalist, în vederea transferului bolnavilor suspecți la specialist (3).

Vîrsta predilectă a manifestărilor clinice a feocromocitomului este cuprinsă între 25 și 55 ani (7, 12, 13, 174), cu o distribuție egală pentru ambele sexe, doar ușoară predominanță la femei (174). În literatura medicală, cel mai tînăr caz publicat avea 16 luni, iar vîrsta cea mai înaintată 82 ani (citat după 188). La copii, feocoromocitomul este rar întîlnit, fiind excepțional sub 10 ani.

Aproximativ 10% din feocromocitoame sînt maligne (12, 122).

Genetică. Deși apariția cazurilor de feocromocitom este, în genere, sporadică, uneori se întîlnește o agregare familială (feocromocitom familial), situații în care se remarcă bilateralitatea sau multiplicitatea tumorilor (citat după 13) sau caracterul malign (102).

Dat fiind originea neuroectodermală a feocromocitomului, merită a fi subliniată asocierea sa cu următoarele afecțiuni ereditare: 1) carcinomul medular tiroidian sau tumori/hiperplazii de paratiroidă — MEN tip II — sindrom Sipple; 2) tumori ale hipofizei, pancreasului sau paratiroidelor (MEN tip I); 3) neurofibromatoza Recklinghausen.

Etiologia feocromocitomului este necunoscută, admițîndu-se pentru feocromocitomul familial (aproximativ 10% din cazuri), o transmitere autosomală dominantă.

Originea neuroectodermală a celulelor feocromocitomului rezultă din figura 18, tumorile putîndu-se dezvolta oriunde se găsesc celule cromafine (termen sinonim — cromafinom).

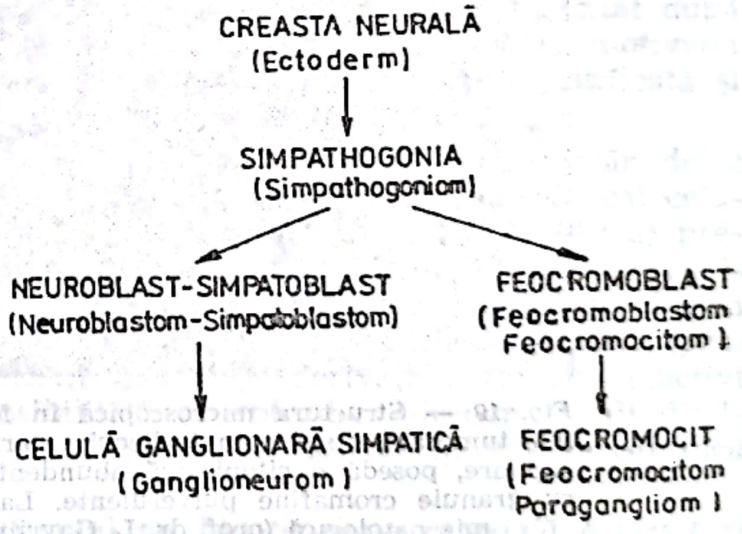


Fig. 18 — Dezvoltarea embrionară a celulelor adrenergice și a tumorilor care se dezvoltă din ele. Simpatogonia reprezintă o celulă primitivă, derivată din creasta neurală. Neuroblaștii se mai numesc simpatoblaști; celulele ganglionare sînt aceleași cu simpatocitele iar feocromocitele sînt celule cromafine mature (după Goldfien A., 1981).

Morfopatologie. Ca localizare, sediul tumorilor se găsește în medulosuprarenală (mai ales dreapta), în aproximativ 90% din cazuri (în 10% fiind bilateral) și restul de 10% extraadrenal (paraganglion), în ganglionii simpatici abdominali sau toracici, în organul Zuckerkandl, în glomusul carotidian sau aortic, în peretele vezicii urinare. S-au descris și rare cazuri de feocromocitom în care, în loc de tumoră bine delimitată, există doar o hiperplazie medulosuprarenală.

Scanned with OKEN Scanner

Macroscopic, tumorile au o culoare cafeniu-roşie, sînt sferice sau ovoidale, uneori lobulate, de dimensiuni în jur de 5—25 cm diametru, dar dimensiunile pot fi şi foarte mici (1—2 cm) sau foarte mari. Greutatea tumorii este în medie de 100 g, dar nu există o relaţie directă între mărimea tumorii şi gradul său de activitate hormonală. Tumorile sînt bogat vascularizate, prezintă zone de necroză şi hemoragice, care pot duce la degenerescenţă chistică (7, 122).

Microscopic, structura celulară a feocromocitomului este similară aceleia a medulosuprarenalei normale, cu diferenţa că dispoziţia în cordoane celulare este înlocuită cu grămezi de celule, de mărime diferită, formă sferoidală sau poligonală, cu nuclei mari şi hipercromatici, uneori multiplii şi vacuolizare citoplasmatică (7, 122, 174, 188). Caracteristică este prezenţa unor granule care se colorează cafeniu închis, prin săruri de crom (dicromat sau acid cromic), prima reacţie fiind a lui Henle din 1865 (citat după 7) (fig. 19). Este acceptată părerea că pigmentul cafeniu-închis, care se produce în cursul reacţiei, reprezintă produşi de oxidare (adrenocromi) ai adrenalinei şi noradrenalinei. Deşi reacţia cromafină nu este specifică pentru catecolamine, totuşi o reacţie pozitivă cromafină este întotdeauna patognomonică pentru feocromocitom — Ashley (7). Intensitatea reacţiei cromafine depinde de tehnica de fixare folosită, grosimea secţiunilor şi rapiditatea executării coloraţiei respective. Determinarea chimică, în ţesut, a catecolaminelor, arată un conţinut mărit, uneori predominînd adrenalina, alteori noradrenalina. În afara pigmentului cromafin, se mai găsesc granule mici, fine, cafenii închis, de natură necunoscută (aspect melanoid) (7).

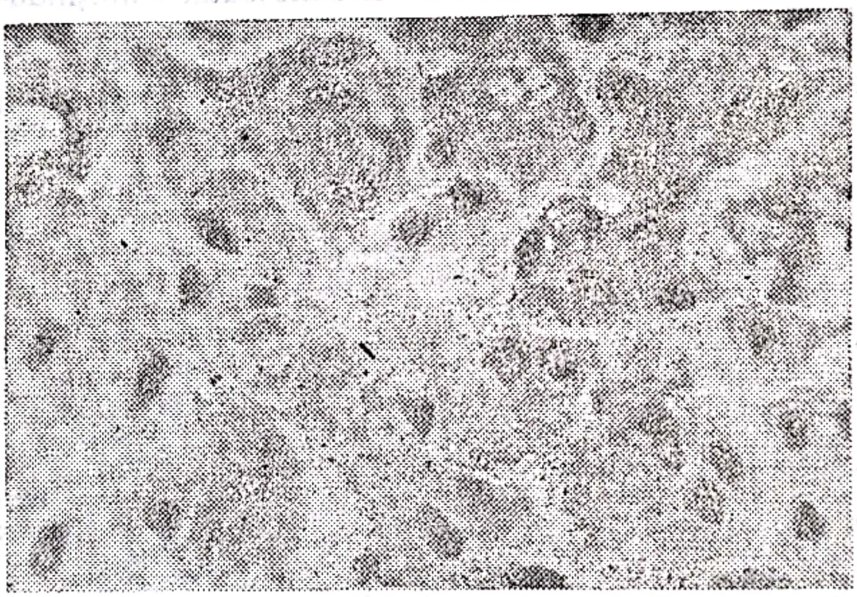


Fig. 19 — Structura microscopică în feocromocitom. Celulele tumorale, dispuse în trabecule mari separate prin vase capilare, posedă o citoplasmă abundentă încărcată variabil cu granule cromafine pulverulente. Laboratorul de anatomie patologică (prof. dr. L. Gavriliţă) I.M.F., Iaşi.

Afirmarea caracterului malign al feocromocitomului, este o problemă delicată, criteriile clinice, histologice (celule „în fus“ gigante,

Scanned with OKEN Scanner

bizare, cu nuclei hipercromatici uneori monstruozități celulare, multe mitoze), sau biochimice (predominanța precursorilor adrenalinei și noradrenalinei), avînd toate doar o valoare relativă. În practică numai prezența de metastaze la distanță, în locuri în care țesutul cromafin nu se găsește normal (ficat, schelet, ganglioni abdominali sau toracici), aduce o justificare pentru a clasifica un feocromocitom ca malign (7).

Fiziopatologie. Efectele cardiovasculare și metabolice ale excesului de catecolamine, explică aproape în totalitate simptomatologia feocromocitomului.

Hipertensiunea arterială este produsă pe de o parte prin tahicardie și creșterea DC, consecutiv stimulării $beta_1$-receptorilor din miocard, ceea ce produce creșterea frecvenței cardiace și a forței de contracție (acțiunea adrenalinei), pe de altă parte prin creșterea RPT, produsă de vasoconstricția arteriolară, indusă de stimularea alfareceptorilor (acțiunea noradrenalinei). *Paroxismele tensionale* însoțite de descărcări masive de catecolamine, pot fi spontane sau legate de anumiți factori declanșatori: apăsare pe abdomen, schimbare de poziție, alimentarea, mișcarea, micțiunea ș.a.

Conținutul tumorilor în catecolamine ar explica forma de manifestare a HTA: HTA îmbracă mai curînd un caracter permanent, cînd tumora conține mai puțin de 400 mg catecolamine, dintre care peste 70% noradrenalină; invers, o tumoră ce conține peste 30% adrenalină sau avînd un conținut hormonal total superior lui 400 mg, se va traduce clinic prin crize paroxistice (citat după 138).

Dacă forma paroxistică a HTA apare clarificată, HTA permanentă pune încă probleme patogenice. Efectul continuu al catecolaminelor prin hipersecreție permanentă asupra aparatului cardiovascular, printr-un mecanism alfa-excitant de durată, ar elucida fixitatea HTA (citat după 22). Pickering, în 1968 (138), considera ca fiind încă obscură motivația HTA permanente din feocromocitom, opinie ce o socotim justificată și după 20 ani.

Feocromocitomul cu TA normală (reprezentînd un număr deloc neglijabil de cazuri), în pofida unei hipersecreții continue de catecolamine, ar putea fi datorat (Dallochio și colaboratori, 1971) (44): a) predominanței efectelor beta-adrenergice asupra celulelor alfa; b) neutralizării sporite a efectelor catecolaminelor fie prin creșterea stocajului în granulele specifice, fie prin augmentarea procesului de metoxilare (prin COMT), cu formarea în cantități sporite de derivați metoxilați, inactivi asupra TA; c) pierderii sensibilității receptorilor adrenergici; d) diminuării volumului plasmatic (citat după 122). Aceste ipoteze se cer încă confirmate.

Cît privește feocromocitomul cu *hipotensiune arterială ortostatică* — uneori de mare intensitate, mergînd pînă la colaps —, ipotezele explicative rețin o acțiune vasodilatatoare paradoxală a noradrenalinei sau o excesivă contrareglare vagotonă (12). S-a mai incriminat (44) o deficiență a mecanismelor de reglare a TA în ortostatism, fie prin ștergerea sensibilității receptorilor vasculari adrenergici (un fel de tahifilaxie), fie prin reducerea volumului plasmatic, care ar amortiza reflexul normal simpatic vasoconstrictor.

Scanned with OKEN Scanner

Transpirațiile ar fi consecința stimulării secreției sudorale de către cele 2 catecolamine (12) — în special prin alfa-receptori —, care măresc termogeneza prin hipermetabolism și scad pierderea de căldură (122). Totodată ele declanșează vasoconstricția puternică la nivelul pielii (74, 174); de aici transpirații profuze, febră ușoară și paloarea jumătății superioare a corpului.

Hiperglicemia sau un fals diabet zaharat recunosc drept cauze blocarea secreției de insulină, inhibiția utilizării insulinei de către țesuturi și glicogenoliza crescută (12, 74, 174), toate consecința adrenalinei; ar interveni, de asemenea, și influența glucagonului (74). De asemenea, metabolismul lipidelor este afectat tot prin efect adrenalitic: stimularea lipolizei și eliberării de acizi grași liberi și glicerol din țesutul adipos și trecerea lor în circulație (178). Uneori, în criza hipertensivă se întîlnește o moderată retenție azotată.

Rarele *modificări hematologice* din feocromocitom sînt o hiperleucocitoză pasageră (prin descărcare adrenalinică) asociată uneori unei poliglobulii relative, expresia hemoconcentrației și — eventual — excesului unui hormon similar eritropoetinei (74, 122, 174).

În ultimii 25 ani, *problema reninei* în feocromocitom a făcut obiectul unor investigații atît experimentale, cît și clinice (174, 122). În condiții experimentale, s-a observat creșterea ARP după tehnici variabile de administrare a adrenalinei și/sau noradrenalinei (178, 182). Tcherdakoff și colaboratorii (173) atribuie modificările ARP din feocromocitom nu unei acțiuni directe a catecolaminelor, ci variațiilor volemiei, dar medierea secreției de renină prin activitate beta-adrenergică la nivelul aparatului juxtaglomerular, pare o ipoteză mult mai plauzibilă.

Au fost descrise creșteri ale ARP în sîngele venos periferic sau în cel recoltat din vena renală, la un procent din bolnavii cu feocromocitom; în cazurile în care s-a dozat uneori și aldosteronul plasmatic era crescut (183). Manged și Gifford jr. (102) pe baza datelor generale din literatură, consemnează o creștere a ARP la peste 70% din bolnavii cu feocromocitom. Acestei creșteri i s-au dat 3 explicații: a) asocierea întîmplătoare cu leziuni ale arterei renale; b) asocierea întîmplătoare cu compresiunea arterei renale prin tumora cromafină și c) efectelor catecolaminelor circulante asupra hemodinamicii renale (vasoconstricție renală). După Maebashi și colaboratori (citat după 183) ARP crescută s-ar corela mai bine cu secreția mărită de adrenalină.

Volumul sanguin total și, în special *volumul plasmatic*, este scăzut mai ales la bolnavi cu HTA permanentă, element care face necesar determinarea volumului plasmatic preoperator, pentru combaterea hipotensiunii arteriale din timpul actului operator (174).

Diagnosticul în feocromocitom parcurge trei etape: clinică, biochimică și topografică (122).

A. Tabloul clinic este foarte proteiform, îmbrăcînd variate manifestări clinice (102), de la triada simptomatică clasică, la simptome și semne înșelătoare sau totala lipsă de simptome (forma asimptomatică). Indicii clinici rămîn totuși esențiali, ghidînd pe medio în trecerea la celelalte două etape ale diagnosticului, mai ales dacă se

Scanned with OKEN Scanner

are în vedere că la o anamneză atentă și un examen clinic corect „aproximativ 95% din bolnavi sînt simptomatici“ (citat după 102).

Dacă tabloul clinic al feocromocitomului este realmente extrem de variat și nu rareori înșelător, *HTA rămîne* totuși *elementul dominant*. După statistica cumulativă a lui Hermann și Mornex (80, 116), pe 507 cazuri de feocromocitom rezultă că HTA îmbracă următoarele forme: HTA paroxistică 26%; HTA permanentă (întretăiată de crize hipertensive) 32%; HTA permanentă pură 28%; forme clinice atipice sau asimptomatice 14%.

Într-o altă statistică de la Mayo Clinic, publicată de Remine și colaboratori în 1974 (citați după 102) și cuprinzînd 138 cazuri de feocromocitom, 91% au avut HTA, dar dintre aceștia 42% forma paroxistică și 49% forma permanentă; rezultă astfel că un mic număr din bolnavi prezentau forma asimptomatică. Din aceste două mari statistici și multe altele, ca și din propria experiență, reiese că accesele paroxistice hipertensive nu sînt — așa cum se considera în trecut — constante, obligatorii și că aproape 50—60% din cazuri se manifestă ca o HTA permanentă (uneori cu paroxisme trecătoare), restul îmbrăcînd forma paroxistică.

Crizele clasice au o durată variabilă, în medie minute, rar ore, uneori zile și excepțional pînă la o săptămînă (102, 174); creșterile tensionale depășesc obișnuit 200 mm TAS și 100 mm Hg TAD (44), dar rareori pot atinge niveluri extrem de ridicate — 300, respectiv 180 mm Hg (43, 189). Frecvența paroxismelor variază, de la cîteva crize pe an, la, excepțional, mai multe pe zi; în 3/4 din cazuri crizele se succed cam una pe săptămînă (12), apărînd pe fondul unei TA normale sau a unei HTA permanente, cu valori tensionale variate (122).

Paroxismele tensionale sînt condiționate de eliberări masiva de catecolamine în circulație; ele pot apărea fie spontan, fie induse de o serie de factori precipitanți (tabelul XXVIII). Cu totul rar, în caz de feocromocitom al vezicii urinare, criza din feocromocitom poate fi declanșată de micțiune (27, 122, 174, 189).

Tabelul *XXVIII*

Factori precipitanți ai crizei hipertensive în feocromocitom
(după Green, 1960)

Modificare de poziție (aplecare înainte, flexie laterală, înclinare)	Hiperventilație
Efort	Stres emoțional
Traumatism în flanc sau abdomen	Hipotensiune posturală
Căldură locală	Presiunea sinusului carotidian
Insuflare de aer perirenal	Modificări de temperatură
Anestezie generală	Somn
Naștere	Rîs
Prînzuri	Raport sexual
Alcool	Bărbierit
Histamină (de exemplu: explorarea secreției gastrice)	Gargarisme
Sedare prin amobarbital	Efort de defecație
Tetraetilamoniu	Strănut
Durere	Măsurarea TA
	Micțiune (feocromocitom al vezicei urinare)

De fapt, ceea ce atrage atenţia asupra feocromocitomului sînt o serie de acuze subiective sugestive, care însoţesc paroxismul tensional. În primul rînd, triada simptomatică clasică (28, 122), alcătuită din: 1) cefalee, în genere intensă, cu caractere comune aceleia din orice HTA; 2) transpiraţii abundente, apărînd simultan cu paroxismul tensional şi predominînd în jumătatea superioară a corpului şi 3) palpitaţii, cu tahicardie de obicei şi pulsaţii puternice ale inimii. Această triadă simptomatică s-ar întîlni în 3/4 din cazuri, nelipsind decît în 3 cazuri din cei 76 de bolnavi ai lui Gifford jr. şi colaboratori, 1964 (72). La terminarea crizei, bolnavul este obosit, uneori apare o poliurie, iar hipersudoraţia poate persista după ce paroxismul tensional a dispărut (109).

Un cortegiu larg de simptome pot completa, în diverse asociaţii, tabloul clinic (5, 27, 28, 72, 74, 84, 94, 109, 121, 122, 137, 138, 163, 174, 189):

- tulburări vasomotorii la faţă — paloare — mai rar roşeaţă;
- eritrocianoza extremităţilor, care sînt reci, umede, uneori fenomen Raynaud;
- parestezii şi chiar dureri la membrele superioare şi inferioare;
- senzaţie de anxietate, nelinişte, nervozitate;
- dureri de tip anginos sau dureri toracice difuze;
- dureri lombare — de partea sediului tumorii;
- slăbire şi febră (care, împreună cu tahicardia şi tremurăturile, pot sugera uşor hipertiroidismul);
- tulburări ale vederii: vederea înceţoşată, puncte negre, scotoame;
- senzaţie de constricţie în gît;
- tulburări digestive — greţuri şi vărsături, rareori constipaţie.

Forma cu HTA permanentă sistolo-diastolică, mai frecventă la copii şi tineri, se poate uşor confunda cu HTA esenţială sau malignă. Instalarea sa, ca o criză hipertensivă sau grefarea pe parcurs a unor creşteri tensionale, însoţite de unele din simptomele amintite, poate sugera diagnosticul de feocromocitom, pe care numai dozările biochimice îl pot confirma.

Apariţia unei hipotensiuni ortostatice, în afara unei medicaţii antihipertensive, ce poate duce la şoc, este un aspect asupra căruia a atras atenţia primul Smithwick (citat după 122, 174) şi întîlnit, ulterior, de toţi cercetătorii. Acest semn pare mai frecvent în feocromocitomul cu HTA permanentă, ceea ce impune respectarea recomandării clasice (citat după 102, 174) de a măsura TA de rutină, la orice hipertensiv, şi în picioare (fig. 20).

Manifestări cardiace. Tahicardia sinusală este aproape regula în feocromocitom, dar la mai puţin de $^1/_5$ din cazuri există o bradicardie sinusală, de origine vagală, consecinţa creşterii TA (122), ce permite uneori intrarea în acţiune a unor ritmuri de înlocuire — exemplu: ritm joncţional (174). Forma aritmică a feocromocitomului — o posibilă sursă de eroare a diagnosticului — se mai poate releva şi prin extrasistolie, tahicardie paroxistică supraventriculară sau fibrilaţie atrială, chiar fibrilaţie ventriculară. Controversată rămîne aşa-zisa „miocardită prin catecolamine" care, în afara aritmiilor cardiace, se poate traduce

Scanned with OKEN Scanner

prin insuficiență cardiacă, consecința alterării contractilității miocardice și manifestări de ischemie miocardică (angină pectorală, infarct miocardic acut), chiar fără ateroscleroză coronariană (94).

Electrocardiograma prezintă modificări în raport cu durata bolii și valorile tensionale. Saint-Pierre și colab., (150) au clasificat aspectele electrocardiografice în: hipertrofie ventriculară stîngă, tulburări de ritm cardiac, aspect de insuficiență coronariană, tulburări de repolarizare și tablou electrocardiografic de „miocardită prin catecolamine". Papadopol (133) notează, în 5 din cele 13 cazuri personale de feocromocitom, tulburări de repolarizare și reamintește ipotezele explicative ale acestui aspect: 1) efectele catecolaminelor asupra beta-receptorilor din miocard; 2) hipoxie miocardică; 3) suprasolicitarea ventriculară stîngă, consecutiv HTA și 4) acțiune directă asupra miocardului. Manger și Gifford jr. (102) rezumă astfel anomaliile electrocardiografice ce pot fi uneori găsite la bolnavii cu feocromocitom: tahicardii supraventriculare sau ventriculare, extrasistole atriale sau ventriculare (uneori cu bigeminism), bradicardie, cu sau fără disociație atrioventriculară cu unde T înalte, *pacemaker* migrator, fibrilație sau flutter atrial, deviații axiale, unde P foarte înalte și ascuțite, unde T turtite sau inversate, sub/supradenivelări ale segmentului ST și alungirea intervalului QT; ei subliniază că ceea ce trebuie să sugereze un feocromocitom sînt reversibilitatea acestor anomalii și lipsa unei etiologii.

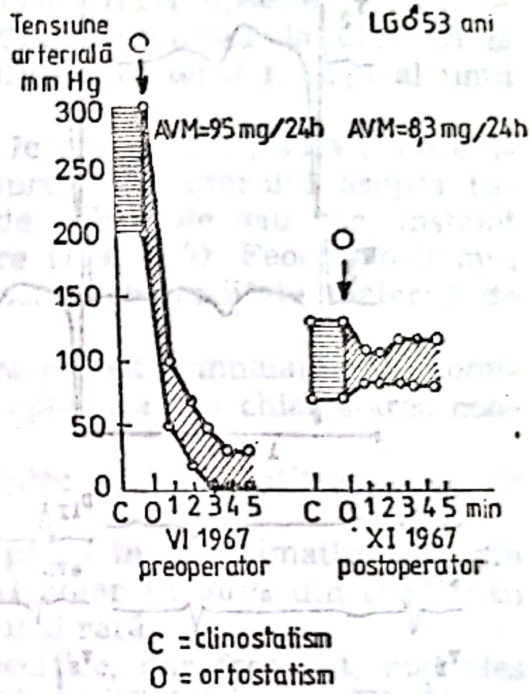
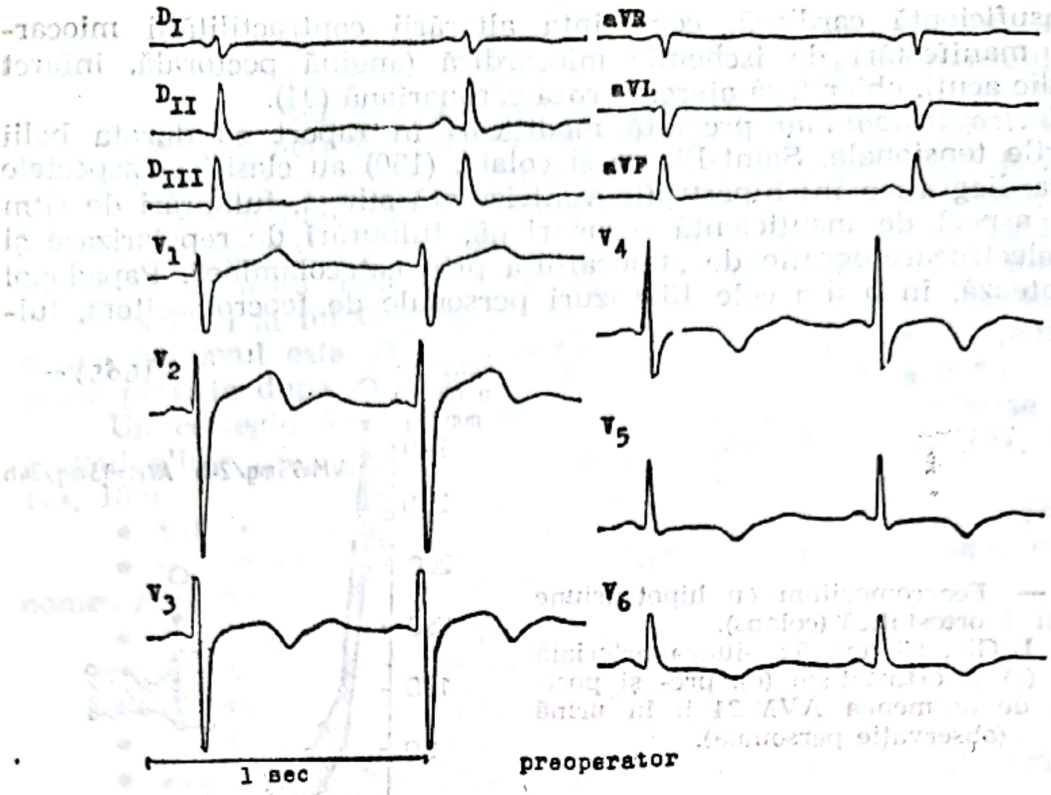


Fig. 20 — Feocromocitom cu hipotensiune ortostatică (colaps). Bolnavul L. Gh., 53 ani. Tensiunea arterială în clino- (c) și ortostatism (o), pre- și postoperator; de asemenea AVM/24 h în urină (observație personală).

În afara acestor aspecte clinice particulare, menționăm următoarele *forme speciale*, în raport cu predominanța unor simptome/semne sau contextul clinic:

— *forma metabolică*, constînd în scăderea toleranței la glucoză cu hiperglicemie, uneori și glicozurie, imitînd un diabet zaharat; tulburarea metabolismului hidrocarbonatelor dispare după extirparea tumorii și nu necesită vreun tratament specific (12, 27, 137, 174, 188); se poate însoți de azotemie și febră (fig. 22);



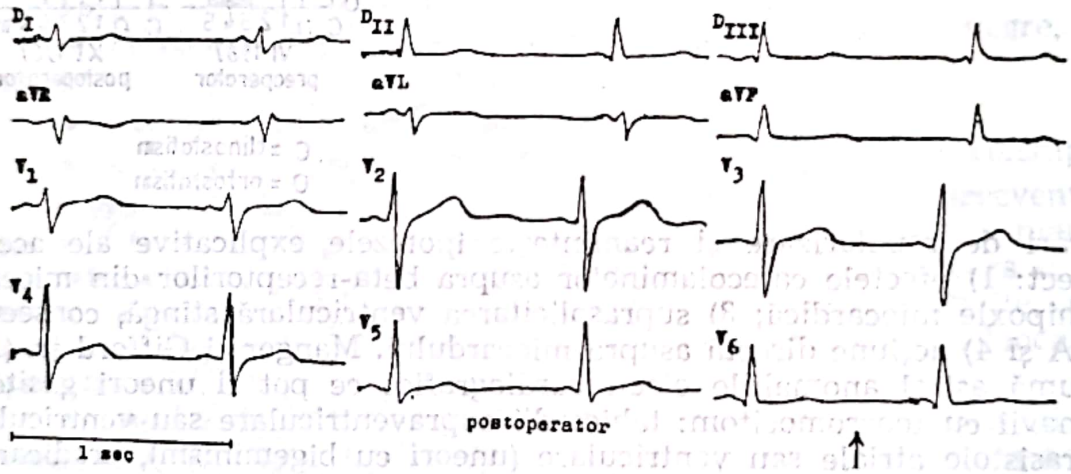


Fig. 21 — Electrocardiograma în feocromocitom:
a. preoperator; b. postoperator.
(Observație personală.)

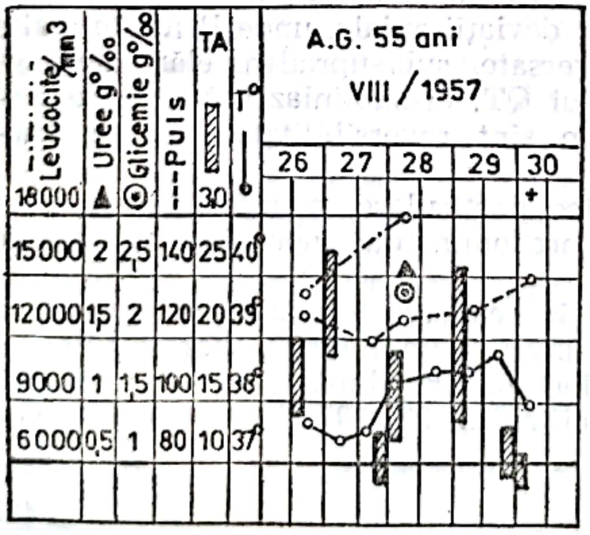


Fig. 22 — Forma metabolică a feocromocitomului.
Bolnavul A. G., 55 ani. (Observație personală).

— *forma cu modificări hematologice:* hematocrit crescut, uneori cu reala creştere a numărului hematiilor şi leucocitoză (122, 174);

— *forma cu tulburări urinare* (excepţională) în care criza se declanşează în momentul micţiunii, tumora aflîndu-se în peretele vezicii urinare (56, 102, 122, 174). Feocromocitomul cu sediul ectopic se însoţeşte de hematurie în aproximativ jumătate din cazuri, iar cistoscopia poate pune în evidenţă mica tumoră (94);

— *feocromocitomul malign* (reprezintă aproximativ 10% din cazuri), se întîlneşte mai frecvent la femei şi în forma familială; clinic nu se însoţeşte de crize paroxistice iar uneori HTA lipseşte (feocromocitomul nefuncţional); De regulă, prezenţa metastazelor la distanţă şi recidiva postoperatorie (la 4—5 ani), certifică caracterul malign al unui feocromocitom (7, 102, 122, 173, 174);

— *în sarcină*, tulburările, în caz de feocromocitom, survin de obicei în trimestrul trei, probabil prin compresiunea uterului asupra tumorii medulosuprarenaliene, sub formă de eclampsie sau şoc, instalat cu puţin timp sau la 24 ore de la naştere (174, 109). Feocromocitomul presupune în aceste condiţii un mare risc, cu mortalitate maternă de 50% şi a copilului 30%;

— *forma cu manifestări neuropsihice* a fost semnalată rar, dominante fiind anxietatea, sindromul astenic, epilepsia sau chiar starea confuzivă (53).

Toate aceste tulburări speciale, atipice sînt tot atîtea surse de eroare de diagnostic a feocromocitomului.

Feocromocitomul este apreciat a se palpa în aproximativ 10% din cazuri (Graham; Gitlow), după unii autori chiar în 30% din cazuri; în practică această posibilitate pare a fi mult mai rară.

Fundul de ochi nu arată semne specifice, dar frecvent, mai ales în forma cu HTA permanentă, se pot găsi modificări de gradul III sau chiar de gradul IV.

Asocieri morbide. 1. MEN *(multiple endocrine neoplasia)* sau MEA *(multiple endocrine adenomatosis)* tip 2 (cunoscută şi sub boala Sipple), alcătuită dintr-o „triadă": feocromocitom familial bilateral, carcinom medular tiroidian şi hiperparatiroidism (în aproximativ 50% din cazuri) şi MEN tip 3, constînd dintr-un „sextet": feocromocitom bilateral familial, carcinom medular tiroidian, neuroame mucoase (buze, limbă, pleoape ş.a.), îngroşarea nervilor corneeni, habitus marfanoid (dar fără leziuni aortice sau luxaţia cristalinului) şi ganglioneuromatoză a tubului digestiv.

2. Neurofibromatoza Recklinghausen (pete cutanate „cafea cu lapte" modificări scheletice şi neurofibroame ale sistemului nervos central, periferic şi vegetativ) se întîlneşte în aproximativ 5% din cazurile de feocromocitom.

3. Sindromul Hippel-Lindau: angiomatoză retiniană, combinată adeseori cu cea a sistemului nervos central şi angioame (chisturi în rinichi, pancreas şi ficat); s-au descris foarte rare asocieri concomitente şi cu neurofibromatoza (în afara feocromocitomului).

Au fost semnalate, de asemenea, asocieri excepţionale ale feocromocitomului, probabil întîmplătoare, cu sindromul Cushing, acromegalia etc.

Scanned with OKEN Scanner

Complicaţiile feocromocitomului sînt consecinţa însăşi a HTA, fiind în raport cu durata şi severitatea sa. Cele mai de temut şi mai des întîlnite sînt:

• complicaţiile cardiovasculare şi cerebrale, constituind tot atîtea cauze de deces. Complicaţiile cardiace constau în: a) insuficienţa cardiacă, în genere refractară, aritmii cardiace şi infarct miocardic; b) şoc cardiogen, ce poate fi declanşat de un mic traumatism, o intervenţie chirurgicală de orice natură, efectuarea unui test farmacodinamic (histamină), anestezie sau laparotomie, la naştere etc.; în general şocul este foarte sever şi numai 10% din cazuri au o evoluţie favorabilă (79); c) accidente vasculare cerebrale, produse de rupturi vasculare sau tromboze, mai rar encefalopatie sau hemoragie subarahnoidiană.

Dintre celelalte complicaţii, mai rar întîlnite, se menţionează:

— necroza hemoragică a feocromocitomului, ce se poate manifesta fie ca un abdomen acut, fie ca un şoc cardiogen; fără extirparea tumorii evoluţia este fatală. Uneori această complicaţie duce la dispariţia HTA preexistente (174), după o perioadă de paroxisme tipice (109), putînd induce o vindecare spontană;

• nefroscleroză benignă sau malignă, însoţită sau nu de azotemie;

• enterocolită hemoragică, urmarea unei vasoconstricţii splanhnice intense, exteriorizată prin hemoragii intestinale sau ileus;

• disecţie de aortă cu ruptură, eventual în spaţiul retroperitoneal;

• compresiuni asupra organelor din jur.

În sinteză, tabelul XXIX redă complexul simptomatic întîlnit în feocromocitom, atît la adulţi, cît şi la copii. Totodată, în scop mnemotehnic, reproducem (parţial), după Manger şi Gifford jr. (102), ceea ce autorii au denumit plastic „perlele" feocromocitomului:

Tabelul XXIX

Frecvenţa principalelor simptome în feocromocitom
(după Thomas şi colab., 1967)

Cefalee	80%	Astenie sau epuizare	28%
Transpiraţii abundente	71%	Nervozitate/anxietate	22%
Palpitaţii (cu/fără tahicardie)	64%	Durere epigastrică	22%
Paloarea feţei	42%	Durere toracică	19%
Greţuri (cu/fără vărsături)	42%	Dispnee	19%
Tremurături	31%	Roşeaţă sau căldură	18%

— cei 5 „H" (în engleză): *Hypertension, Headache, Hyperhydrosis, Hypermetabolism, Hyperglycemia;*

— 95% vor manifesta: cefalee sau hiperhidroză sau palpitaţii;

— regula generală a lui 10: 10% familial, 10% bilateral (suprarenal)[1], 10% malign, 10% multiplu (diferit de suprenal bilateral)[1], 10% extraadrenal[1], 10% apare la copii.

[1] Adulţi şi copii combinat.

Scanned with OKEN Scanner

B. Diagnostic biochimic. Dovada certă, „cheia" diagnosticului de feocromocitom (28) o aduce demonstrarea eliberării în exces de catecolamine şi metaboliţii lor, în urină şi/sau plasmă. Ea constituie etapa paraclinică iniţială, de neînlocuit, în diagnosticul feocromocitomului (102). Cîteva aspecte generale trebuie subliniate dintru început:

— dată fiind secreţia intermitentă a catecolaminelor mai ales în forma paroxistică, valorile acestora în intervalul dintre crize, pot fi găsite normale;

— la sfîrşitul unei crize se impune dozarea hormonală minimă, şansa de a găsi valori semnificativ crescute fiind cu mult sporită;

— în cazul unor rezultate normale, dacă clinica este sugestivă, o singură dozare de catecolamine sau metaboliţi nu este suficientă (158), fiind necesară repetarea dozărilor, eventual după un test de provocare;

— cuantificarea catecolaminelor şi metaboliţilor lor trebuie efectuată preferenţial în urină;

— colectarea urinii trebuie făcută riguros, întrucît valorile se raportează la volumul urinii din 24 ore;

— se vor evita medicamentele şi alimentele, ce pot falsifica rezultatul dozărilor (tabelul XXX).

Tabelul XXX

Precauţii dietetice şi medicamentoase în vederea dozării catecolaminelor şi metaboliţilor lor
(după C. I. Negoiţă, 1975, modificat)

Alimente	Medicamente
Banane	Antihipertensive: alfa-metildopa, clonidină, beta-blocante
Vanilie	Derivaţi ai adrenalinei (decongestive nazale, amphetamine ş.a.)
Ceai	Digoxină
Cafea	Barbiturice
Ciocolată	Regitină
Citrice	Histamină
Etanol	Clorpromazină
	Tetracicline
	Chinină
	Insulină
	Disulfiram
	Substanţe de contrast ce conţin metilglucamină (de exemplu, Urografin)
	Iproniazidă (IMAO)
	Bromsulfonftaleină, Fenilsulfonftaleină
	Acid nalidixic
	PAS

În lumina progreselor cu privire la tehnicile biochimice de laborator în feocromocitom, actualmente se practică dozarea următoarelor substanţe: catecolaminele totale libere, acidul vanil-mandelic (AVM) şi derivaţii metoxilaţi (metanefrine). Dozările dopaminei (ar fi utilă în forma malignă), a acidului metoxi-4 hidroxifenil-glicocol (MHPG) sau

Scanned with OKEN Scanner

acidului homovanilic (HVA) nu sînt intrate în uz curent şi nu oferă informaţii superioare.

Catecolaminele libere (adrenalina + noradrenalina) se dozează obişnuit prin metoda fluorometrică sau cromatografie în faza lichidă, de înaltă presiune. Această ultimă metodă ar fi mai sensibilă şi mai specifică (28), înregistrîndu-se rezultate pozitive în peste 90% din feocromocitoamele tumorale şi doar 3% rezultate fals pozitive (159). Valorile normale maximale ale catecolaminelor în urină (24 ore) nu trec, în majoritatea cazurilor, de 100 mcg (0,10 mg) — pentru Landsberg şi Young (1987) chiar 150 mcg —, repartizate astfel: 20 mcg adrenalină şi 80 mcg noradrenalină; valori peste 250 mcg/zi sînt patognomonice pentru feocromocitom (94). Cînd predomină creşterea numai a adrenalinei (peste 50 mcg/zi) este un indice net că feocromocitomul este localizat în suprarenală şi exclude alte tumori ale crestei neurale (neurocrestopatii), cum ar fi neuroblastom sau ganglioneurinom (103), putînd constitui unicul indice al asocierii cu MEN (94). Ca dezavantaje, menţionăm posibile interferenţe cu unele alimente sau medicamente (vezi tabelul XXIX), precum şi cu factori stimulatori ai sistemului simpatoadrenal: exogeni (efortul fizic, stresul psihic, frigul) sau endogeni (hipoglicemia, boli nervoase etc.).

Dozarea AVM — acidul 3 metoxi-4-hidroximandelic — este uşoară ca tehnică (obişnuit prin metoda colorimetrică, mai rar cromatoelectroforetică) şi de aceea larg folosită. În schimb avînd o sensibilitate limitată, ea este capabilă a da un procent ridicat de rezultate fals negative (ar trece cu vederea peste 1/4—1/5 din cazurile de feocromocitom) (12) şi interferează cu multe medicamente şi alimente. Valorile normale sînt cuprinse între 1,5 şi 7,0 mg/24 ore. (79, 94).

Dozarea derivaţilor metoxilaţi (metanefrină şi normetanefrină) prin metoda spectrofotometrică constituie, prin fiabilitatea sa, specificitate (procentul testelor fals negative ar fi 2%) (159) şi preţ de cost redus, metoda de elecţie ca test screening în feocromocitom. Valorile normale nu depăşesc 1,2—1,3 mg/24 ore.

Gitlow şi colaboratorii (73), în baza unei experienţe de peste 10 ani şi însumînd 92 bolnavi cu feocromocitom şi 9 500 controale, atestă creşterea metanefrinelor în 100%, iar AVM în 97% de cazuri de feocromocitom. Manger şi Gifford jr., în 1985 (103), apreciau că dozarea metanefrinelor totale este metoda diagnostică cea mai sigură, valori semnificativ patologice întîlnindu-se în 95% cazuri de feocromocitom; în asociere cu AVM, acurateţea diagnosticului sporeşte la 98%. Astfel, în prezent, un consens unanim admite că, creşterea excreţiei metaboliţilor — metanefrine şi AVM — în feocromocitom este considerabilă — „de peste 3 ori limita superioară a normalului" (Landsberg şi Young, 1987) (94).

Unii autori (73, 85, 102, 103) au recomandat drept procedeu simplu şi uşor de realizat, dozarea metanefrinei şi normetanefrinei, la o singură micţiune. În acest caz, concentraţia metanefrinelor se exprimă per mg creatinină urinară, valori normale fiind apreciate pentru metanefrine totale 1 mcg/mg de creatinină. Procedeul se recomandă a fi aplicat la copiii suspectaţi de feocromocitom, la care este greu, dacă nu imposibil, a se colecta riguros întreaga cantitate de urină din 24 ore,

Scanned with OKEN Scanner

iar forma permanentă de HTA predomină net (50%); la adulți, procedeul poate fi aplicat după o criză paroxistică sau un test de provocare.

În mod obișnuit, se preferă dozarea catecolaminelor sau metaboliților săi, în urina colectată cu grijă, în decursul a 24 ore, pe acid clorhidric n/10 sau amestec Sobel și Henry, în vas colorat; poate fi păstrată 6 ore, iar la congelator luni de zile.

S-a mai propus dozarea catecolaminelor și metaboliților lor, în cursul somnului (67), situație care elimină în bună parte factorii care cresc artificial concentrația plasmatică și excreția urinară a catecolaminelor.

Dozarea plasmatică a catecolaminelor a fost introdusă din 1951 (Lund și Möller, citați după 102), dar opiniile cu privire la valoarea sa sînt divergente. Metodele folosite au fost: metoda cu etilendiamină, metoda dublă izotopică, metoda fluorometrică (modificată) cu trihidroxiindol, metoda radioenzimatică, metoda cromatografică sub înaltă presiune ș.a. În genere însă, dozarea plasmatică a catecolaminelor se bucură de un interes mai restrîns în strategia diagnosticului biochimic a feocromocitomului pentru variate considerente (28, 29, 102, 139): existența unor concentrații plasmatice normale în afara crizelor, cînd TA este normală (deci rezultate fals negative); tehnici în genere dificile și costisitoare; valorile găsite se suprapun cu acelea din HTA esențială în variate condiții care produc stimularea simpatică. În schimb, Bravo și

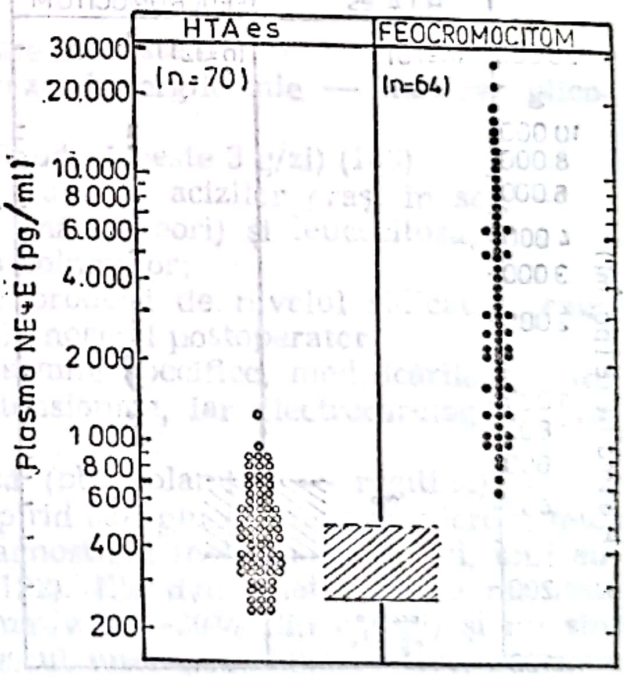


Fig. 23 — Valorile catecolaminelor plasmatice, în repaus și decubit dorsal la pacienți cu HTA esențială și feocromocitom. Zona haşurată reprezintă media (260 pg/ml) + 2DS (500 pg/ml) valorilor constatate la 47 adulți normotensivi sănătoși, cu o distribuție similară ca vîrstă și sex, aceleia de la cele 2 grupe de bolnavi (HTA esențială și feocromocitom) (după Bravo E. L. și Gifford K. W. jr., 1984).

colaboratorii, în 1979 (20) și apoi în 1984 (21), consideră dozarea catecolaminelor plasmatice prin metoda radioenzimatică drept o metodă performantă, arătînd că într-un singur caz din cele 23 de feocromocitom verificate chirurgical, valorile catecolaminelor erau între limitele considerate normale. Experiența lărgită, acumulată ulterior în decurs de 5 ani, îi conduc pe autori la o concluzie similară (21); numai 4 din 64 bolnavi cu feocromocitom înregistrau valori ce coborau pînă la limitele găsite la cazurile cu HTA esențială (fig. 23).

Scanned with OKEN Scanner

Deşi dozarea plasmatică a catecolaminelor are unele avantaje (evitarea erorilor din colectarea urinii, rapiditate de execuţie — eventual imediat după un test de provocare), ea nu s-a impus ca un test curent în depistarea feocromocitomului, utilizarea sa fiind mai ales pentru localizarea extraadrenală a tumorilor nedepistate altfel prin celelalte metode.

Testul suprimării prin clonidină — agonist α-adrenergic central — propus în 1984 de Bravo şi Gifford jr. urmăreşte răspunsul scăderii concentraţiei catecolaminelor plasmatice la 2—3 ore de la administrarea *per os* a 0,3 mg clonidină. Interpretarea testului este următoarea: absenţa scăderii concentraţiilor plasmatice confirmă feocromocitomul, inversul pledează pentru HTA esenţială (nivelul limită sub care, în mod normal, trebuie să scadă concentraţia plasmatică a catecolaminelor este considerat a fi 500 pg/ml). Datele publicate de autorii menţionaţi atestă valoarea metodei (fig. 24). Întrucît β-blocantele pot ridica uşor concentraţiile catecolaminelor plasmatice, administrarea lor se va opri cu 48 de ore înaintea testului cu clonidină (21). Bravo şi Gifford jr. mai atrag atenţia că trebuie folosită numai dozarea catecolaminelor libere — nu totale — recomandînd, totodată, testul radioenzimatic cu catechol-0-metiltransferază (dozează precis noradrenalina şi adrenalina libere), care i-ar conferi specificitate (21).

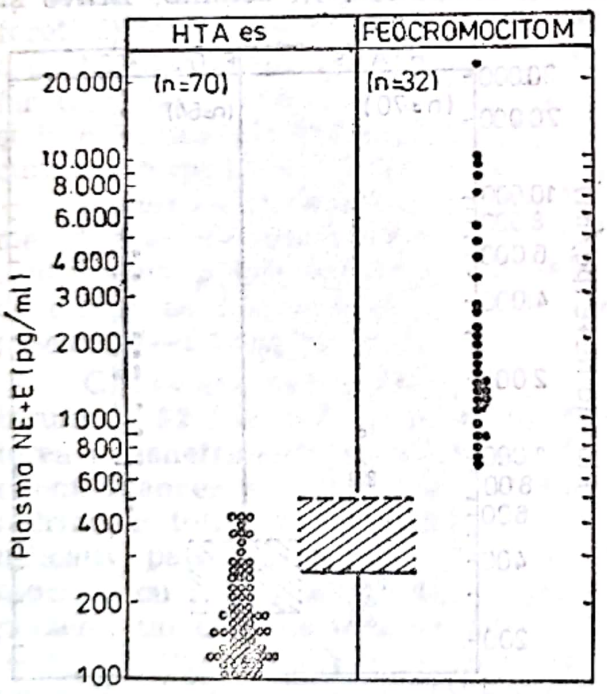


Fig. 24 — Efectul clonidinei (0,3 mg) per os asupra valorilor catecolaminelor plasmatice la pacienţi cu HTA esenţială sau feocromocitom. Zona haşurată reprezintă media +2DS a valorilor bazale la subiecţi normotensivi, de control. NE+E,=noradrenalină plus adrenalină (după Bravo E. L., Gifford R. W. jr., 1984).

În scop de cercetare s-au folosit şi alte metode pentru diagnosticul de feocromocitom, ca, de exemplu, cercetarea catecolaminelor în plachete, evidenţierea histochimică a acestora în ţesuturi etc., dar toate fără un interes practic direct.

Actualmente, „strategia" diagnosticului biochimic al feocromocitomului porneşte de la dozarea metanefrinelor urinare, totale sau separat, completată cu dozarea AVM urinar şi, eventual, în cazurile litigioase, a catecolaminelor plasmatice sau urinare. Dozările se vor repeta,

Scanned with OKEN Scanner

mai ales în formele paroxistică și normotensivă. În caz de incertitudine, dozările se execută și după un test de provocare, cum ar fi cu glucagon (29): creșterea netă, de cel puțin trei ori (sau peste 2 000 pg/ml) a catecolaminelor plasmatice, la 1—3 min după administrarea drogului, se consideră test pozitiv.

Într-o încercare de a sintetiza sensibilitatea și specificitatea testelor biochimice folosite curent în feocromocitom, Bravo și Gifford jr., în 1984 (21), alcătuiesc tabelul XXXI, care oglindește propria lor experiență.

Tabelul XXXI

Sensibilitatea și specificitatea diferitelor teste în feocromocitom
(după E. L. Bravo, R. C. Tarazi, 1984)

Testul	Valori de referință	Sensibilitate	Specificitate
Plasmă NE+E (după clonidină)	>500 pg/mL++	0,97 (31/32)	0,99 (69/70)
Plasmă NE+E	>950 pg/mL+	0,94 (60/64)	0,97 (68/70)
MN urinare	>1,8 mg/24 h+	0,79 (34/43)	0,93 (28/30)
AVM urină	>11 mg/24 h+	0,42 (18/43)	1,00 (30/30)

Alte date de laborator, semnalate inconstant:

— scăderea toleranței la glucoză, hiperglicemie — mai rar glicozurie — mimînd un diabet zaharat;

— azotemie, cu proteinurie (niciodată peste 3 g/zi) (103);

— creșterea ușoară a colesterolului și acizilor grași în ser;

— poliglobulie prin eritropoietină (rareori) și leucocitoză;

— hipovolemie, la majoritatea bolnavilor;

— hiperreninemie tranzitorie, produsă de nivelul ridicat al catecolaminelor plasmatice, care revine la normal postoperator.

Fundul de ochi nu prezintă semne specifice, modificările apărînd în raport cu severitatea valorilor tensionale, iar electrocardiograma înregistrează devieri nespecifice.

Testele farmacologice: de liză (phentolamina — regitină) sau *de provocare* (histamină, tiramină, sulpirid sau glucagon) și-au pierdut mult din interesul lor practic pentru diagnosticul feocromocitomului, unii autori renunțînd la efectuarea lor (122). Ele dau relativ multe rezultate fals negative sau pozitive (aproximativ 15—30% din cazuri) și nu sînt complet inofensive (de exemplu, riscul unei crize hipertensive, ischemie miocardică și aritmii cardiace, după histamină). Uneori se mai folosesc testul cu glucagon (cu dozarea concentrației catecolaminelor plasmatice) sau testul cu phentolamină, 5 mg i.v., sub formă de bolus. Se folosește următoarea interpretare a testului: o scădere a TA de cel puțin 35/26 mm Hg (pentru sistolică, respectiv diastolică), cu maximum la 2 minute și o durată de 10—15 min, reprezintă un test pozitiv, în favoarea unui feocromocitom. Testul cu histamină a fost părăsit. În cazul unei creșteri brutale a TA după glucagon, se va administra phentolamină. Este recomandabil ca testele farmacologice de provocare să fie precedate de

Scanned with OKEN Scanner

execuția — ca termen de comparație — a testului presor la rece (Hines și Brown), în formele normotensive (122).

C. Diagnostic topograf. Localizarea preoperatorie a sediului tumorii cromafine este necesară pentru mai multe considerente: tumora, cel mai adesea, nu se palpează; existența formelor extrasuprarenaliene sau multiple (mai ales la copii sau în cazurile asociate — MEN II, facomatoze); depistarea unor localizări metastazice, ceea ce ridică de la început suspiciunea de feocromocitom malign; facilitarea actului chirurgical; evitarea laparotomiilor negative, în cazul localizărilor extraadrenale (torace, gît).

Progresele tehnice au înlăturat examene vechi, altădată „tradiționale" (28, 40, 103, 115, 159), cum ar fi retropneumoperitoneul, nefrotomografia cu UIV, flebografia sau arteriografia suprarenaliană, tehnici care oferă o mică șansă de identificare a tumorii, sînt invazive și uneori pot prezenta riscuri pentru bolnav.

Patru metode sînt folosite astăzi extensiv: ecografia abdominală, computertomografia (tomodensitometria), scintigrafia cu I^{131} meta-iodobenzilguanidină și, mai rar, dozarea etajată (seriată) în sîngele venos cav, a catecolaminelor.

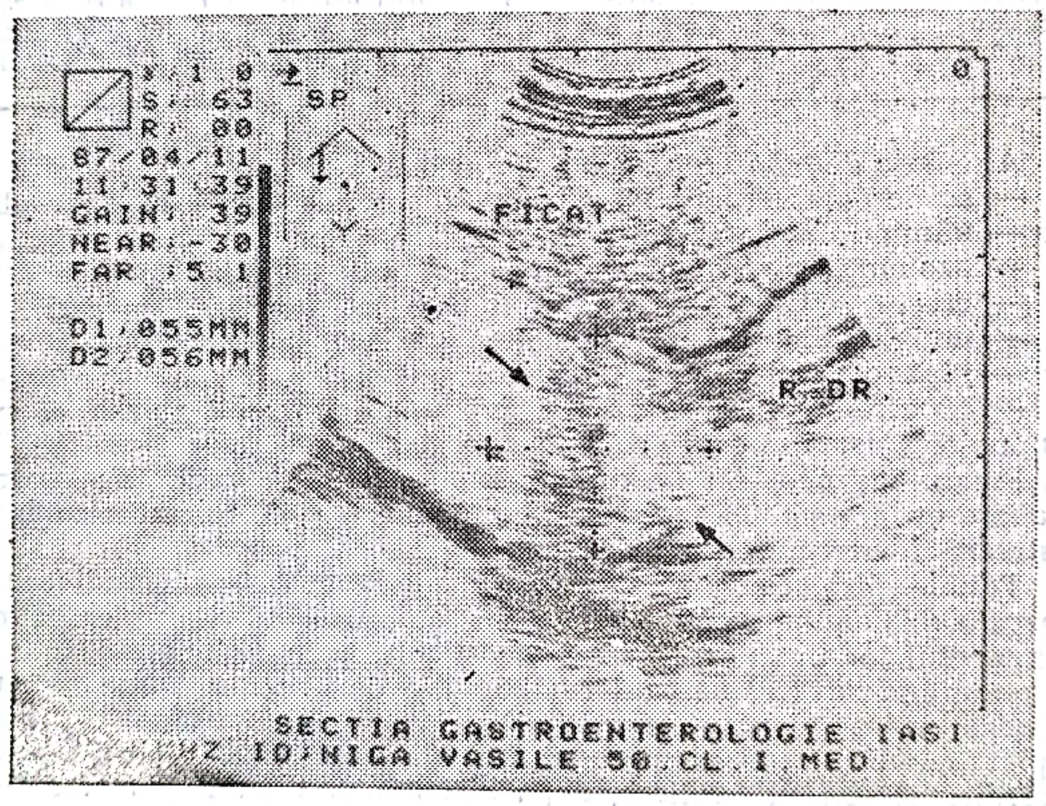


Fig. 25 — Ecografia abdominală în feocromocitom.
Bolnavul N. V., 56 ani. Tumoare cromafină în suprarenala dreaptă confirmată operator (observație personală).

1. *Ecografia abdominală* ține cont de faptul că în 9 cazuri din 10, tumora este situată între diafragm și polul inferior al rinichilor și în 9 din 10, ea este unică (115). Ea descoperă, în genere, tumori cromafine retroperitoneale, cu diametru peste 2,5 cm (fig. 25), avînd avantajul

unei metode neinvazive comode, fără riscul radiațiilor, ce poate fi ușor repetată. Cînd diametrul tumorii depășește 2,5—3 cm, s-a admis posibilitatea unui diagnostic precis apropiat de 100% (40), un procent dovedit ulterior a fi exagerat de mare. În caz de localizare extrasuprarenaliană, aportul ecografiei abdominale se reduce și mai mult. Tumorile apar cu ecogenitate eterogenă de obicei, uneori cu zone hipoecogene centrale (necroză). Contribuția ecografiei abdominale a scăzut în ultimul timp, în favoarea unei alte metode neinvazive.

2. *Computertomografia axială* (CT) reprezintă cea mai bună metodă pentru vizualizarea tumorilor în feocromocitom, care apar cel mai des (135) sub forma unor imagini rotunde sau ovalare, de densitate omogenă sau nu, rareori cu prezența de cavități regulate sau neregulate (ce traduc necroza) și excepțional cu calcificări. CT poate identifica 95% din feocromocitoame. Puterea discriminatorie a noilor computertomografe, de bună rezoluție, permite identificarea unor tumori cu diametrul peste 1 cm, dar nu sub 0,5 cm (28), putînd trece cu vederea localizările multiple sau ectopice.

Deși CT reprezintă astăzi metoda de elecție în localizarea feocromocitomului intrasuprarenalian, ea are limite. Astfel, imaginile din feocromocitom sînt lipsite de caractere patognomonice unei afecțiuni suprarenale și uneori este greu a deosebi tumori extraadrenale sub 2 cm de ganglionii abdominali. S-a reliefat, de asemenea, dificultatea afirmării cu certitudine a benignității sau malignității unui feocromocitom. Totuși, se consideră în favoarea benignității următoarele criterii: 1) diametrul sub 5 cm; 2) conturul neted; 3) marginea bine delimitată; 4) nemodificarea mărimii la controale ulterioare CT. Afirmarea malignității se va face pe baza localizărilor secundare: osoase, hepatice, ganglionare și a examenului histopatologic.

3. *Scintigrama cu meta-iodo-benzilguanidină (^{131}I-MIBG).* În căutarea unor substanțe radiofarmaceutice cu puternică concentrare în țesutul adrenergic, în vederea demonstrării scintigrafice, Sisson și colaboratorii au reușit să obțină (1981) un nou agent, ^{131}I-MIBG. Produsul, un analog al guanidinii, cu o structură moleculară similară noradrenalinei, se concentrează în veziculele adrenergice, oriunde ar fi localizate. Agentul radiofarmaceutic (MIBG) se injectează i.v. și se înregistrează imagini 24—48 ore mai tîrziu. Majoritatea seriilor mari atribuie acestui examen o specificitate de 96—99%, o valoare predictivă pozitivă de 95—97%, dar o sensibilitate variabilă între 85 și 91% (citat după 28), procentul rezultatelor fals negative fiind cam 10%, cele „fals pozitive" fiind rarisime; tumorile extraadrenale nu pot fi vizualizate cu această tehnică (citat după 103) în circa 15% din cazuri. Se consideră că metoda este în special utilă în localizarea feocromocitoamelor extraadrenale și a metastazelor feocromocitomului malign.

4. *Dozarea selectivă (regională, etajată) a catecolaminelor plasmatice în sîngele venos cav* — obținut prin cateterism — permite, în cazurile echivoce, cu tumori mici, cu sediu ectopic sau metastatice, localizarea tumorii cromafine. Uneori, tumora nu poate fi găsită chiar pe la masa de operație.

Scanned with OKEN Scanner

Ganguly (67) recomandă dozarea selectivă a catecolaminelor plasmatice în sîngele venos cav, în special pentru descoperirea tumorilor extraadrenale, multiple și recurente.

În situații speciale — localizări la gît, cap sau torace — combinarea CT cu scintigrafia cu MIBG, oferă cel mai bun diagnostic localizator; în plus, feocromocitomul intratoracic beneficiază de aportul radio-

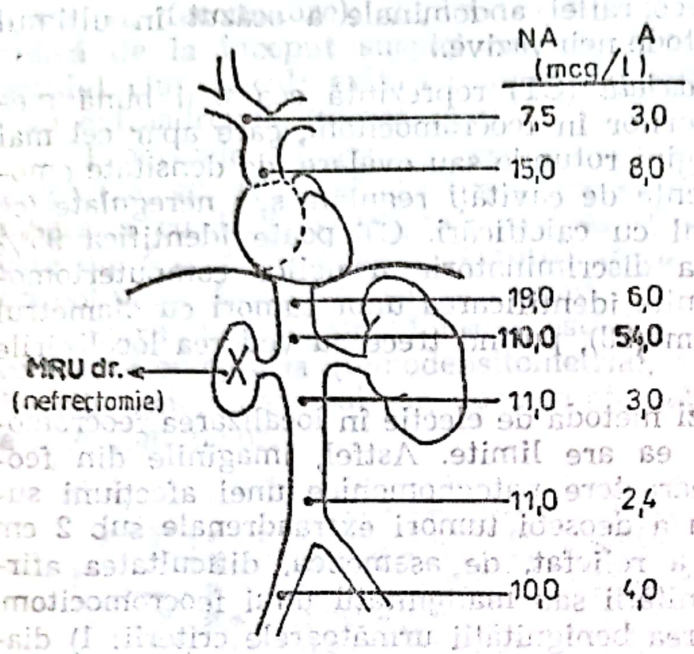


Fig. 26 — Dozări etajate ale catecolaminelor plasmatice în sîngele venos cav (observație personală).

Bolnava S. R., 27 ani; MRU= mic rinichi unilateral drept și paraganglion situat cranial față de artera renală dreaptă, retrocav (confirmare operatorie). Recoltarea etajată a sîngelui prin cateterism venos cav (dr. Datcu M. D.); dozarea catecolaminelor plasmatice (dr. Ștefănescu Ana-Maria).

grafiilor toracice (oblice), tumora fiind cel mai adesea situată în apropierea coloanei vertebrale (28, 103). Tumorile din vezica urinară se descoperă la cistoscopie, efectuată obișnuit după blocadă alfa-adrenergică (103).

Secvența explorărilor pentru diagnostic topografic, în feocromocitom, este: ecografie abdominală, urmată de CT și, la nevoie, scintigrafie cu MIGB; în cazuri nelămurite prin aceste metode, dozarea catecolaminelor plasmatice, seriat, în sîngele venos cav. Foarte rar se mai recurge la arteriografie sau flebografie suprarenaliană, metode invazive cu disconfort pentru pacienți și grevate de unele riscuri (102), ca de exemplu, criza hipertensivă.

Toate aceste tehnici nu scutesc pe chirurg de o explorare completă și sistematică, printr-un abord larg, a celor două glande suprarenale și a locurilor intraabdominale extraadrenale cele mai obișnuite, dat fiind localizările ectopice și uneori bilaterale sau multiple (28).

Spre o ilustrare a localizărilor mai obișnuite în feocromocitom, sînt reproduse în figura 27, două statistici: una din 1974, a lui Zelch și colaboratori și alta personală din 1987.

Diagnosticul pozitiv este sintetizat sumar în tabelul XXXII, care rezumă cele trei etape principale în afirmarea unui feocromocitom.

Confirmarea obligatorie o aduc valorile net crescute, constatate la dozările repetitive ale metanefrinelor, AVM și catecolamine în urină — eventual în plasmă —, precum și vizualizarea tumorii (tumorilor) prin CT și eco abdominală sau scintigrafia prin MIBG.

Scanned with OKEN Scanner

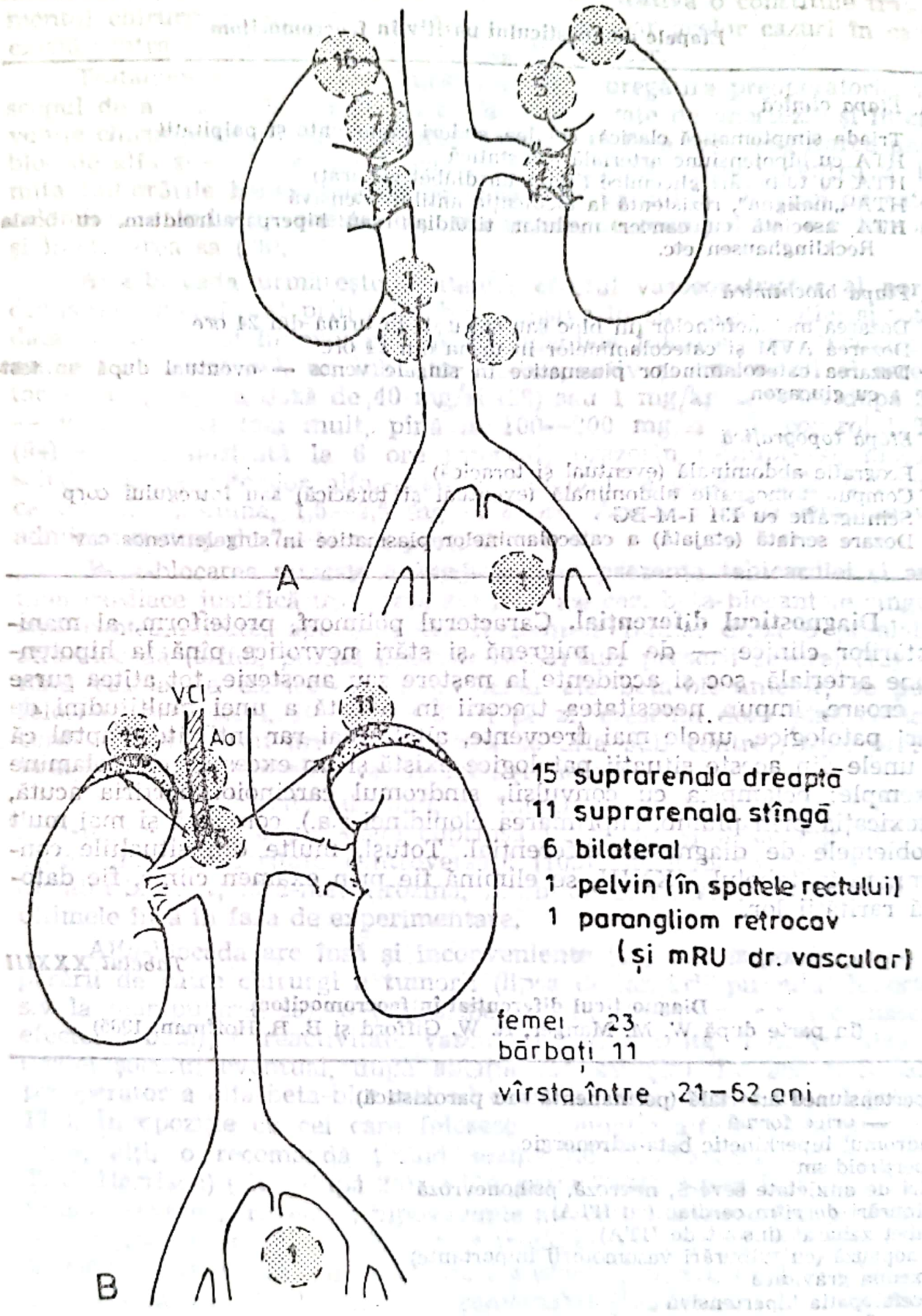


Fig. 27 — Localizările obișnuite ale feocromocitomului.
Două statistici: A. după Zelch J. M. și colab., 1974 (34 cazuri) și B. după Negoiță C. I. și colab., 1987 (34 cazuri — verificări operatorii).

Scanned with OKEN Scanner

Tabelul XXXII

Etapele diagnosticului pozitiv în feocromocitom

A. *Etapa clinică*

Triada simptomatică clasică: cefalee, sudori abundente și palpitații
HTA cu hipotensiune arterială ortostatică
HTA cu tulburări glicemice (imită un diabet zaharat)
HTA „malignă", rezistentă la medicația antihipertensivă
HTA asociată cu cancer medular tiroidian sau hiperparatiroidism, cu boala Recklinghausen etc.

B. *Etapa biochimică*

Dozarea metanefrinelor (în bloc sau separat) în urina din 24 ore
Dozarea AVM și catecolaminelor în urina din 24 ore
Dozarea catecolaminelor plasmatice în sîngele venos — eventual după un test cu glucagon

C. *Etapa topografică*

Ecografie abdominală (eventual și toracică)
Computertomografie abdominală (eventual și toracică) sau întregului corp
Scintigrafie cu 131 I-M-BG
Dozare seriată (etajată) a catecolaminelor plasmatice în sîngele venos cav

Diagnosticul diferențial. Caracterul polimorf, proteiform, al manifestărilor clinice — de la migrenă și stări nevrotice pînă la hipotensiune arterială, șoc și accidente la naștere sau anestezie, tot atîtea surse de eroare, impun necesitatea trecerii în revistă a unei multitudini de stări patologice, unele mai frecvente, altele mai rar întîlnite. Faptul că în unele din aceste situații patologice există și un exces de catecolamine (exemple: eclampsia cu convulsii, sindromul carcinoid, porfiria acută, intoxicația prin plumb, suprimarea clonidinei ș.a.), complică și mai mult problemele de diagnostic diferențial. Totuși, multe din situațiile consemnate în tabelul XXXIII, se elimină fie prin examen clinic, fie datorită rarității lor.

Tabelul XXXIII

Diagnosticul diferențial în feocromocitom
(în parte după W. M. Manger, R. W. Gifford și B. B. Hoffman, 1985)

Hipertensiunea arterială (permanentă sau paroxistică)
— orice formă
Sindromul hiperkinetic beta-adrenergic
Hipertiroidism
Stări de anxietate severă; nevroză, psihonevroză
Tulburări de ritm cardiac (cu HTA)
Diabet zaharat (însoțit de HTA)
Menopauză (cu tulburări vasomotorii importante)
Toxemia gravidică
Encefalopatia hipertensivă
Migrenă vasculară
HTA produsă de porfiria acută, intoxicația cu Pb, un AVC (cu sechele)
Carcinoid (rareori)

Scanned with OKEN Scanner

Tratament. Singura măsură terapeutică curativă o constituie tratamentul chirurgical, medicaţia fiind rezervată doar acelor cazuri în care există contraindicaţii formale pentru actul operator.

Tratamentul *chirurgical* implică o bună pregătire preoperatorie, în scopul de a reduce la minimum accidentele legate de anestezie şi intervenţie chirurgicală. Pregătirea preoperatorie se face prin asigurarea unei blocade alfa şi — în anumite cazuri — beta-adrenergice, pentru a limita tulburările hemodinamice ce apar prin variaţiile secreţiei de catecolamine la inducţia anestezică, manevrele de manipulare ale tumorii şi înlăturarea sa (28).

Alfa-blocada urmăreşte a atenua efectul vasoconstrictor al noradrenalinei, manifestat prin crize hipertensive în cursul operaţiei şi totodată să împiedice hipovolemia. Medicamentele folosite sînt: fenoxibenzamina (Dibenzyline), un inhibitor necompetitiv şi ireversibil al receptorilor α_1 şi α_2, în doză de 40 mg/zi (28) sau 1 mg/kg/zi (citat după 28) — uneori chiar mai mult, pînă la 100—200 mg/zi sub controlul TA (94) —, administrată la 6 ore interval; prazosin (Minipress), blocant selectiv al receptorilor alfa$_1$-postsinaptici (38) ce pare mai bine tolerat ca fenoxibenzamina, 1,5—2,5 mg la 6 ore. Aceste medicamente se vor administra timp de 7—14 zile preoperator.

Beta-blocarea nu este obligatorie, dar prezenţa tahicardiei şi aritmiei cardiace justifică utilizarea sa; în orice caz, beta-blocantele singure sînt contraindicate, aplicarea lor făcîndu-se numai după o prealabilă alfa-blocadă (altfel, putînd produce răspunsuri presorii severe) (12). Ţinînd seama de clasicele contraindicaţii ale beta-blocantelor, se poate folosi propranololul, 10 mg de 4 ori pe zi, crescînd doza pînă ce tahicardia sinusală sau aritmia cardiacă se află sub control; unii preferă beta-blocante cardioselective (atenolol şi metoprolol).

S-au mai folosit: labetalol, ce întruneşte o dublă acţiune alfa- şi beta-blocantă, cu o posologie cuprinsă între 800 şi 3 200 mg (28), dar prezentînd o securitate controversată (103); nicergolina (Sermion), tot un alfa-blocant; alfa-metiltirozina, inhibitor al sintezei catecolaminelor, ultimele încă în faza de experimentare.

Alfa-blocada are însă şi inconveniente (28, 42): imposibilitatea reperării de către chirurgi a tumorii (lipsa declanşării puseului hipertensiv la manipularea sa); o tahicardie supărătoare (consecinţa demascării efectelor beta); o reactivitate vasculară mai scăzută şi dificultatea corecţiei şocului eventual, după ablaţia tumorii (28). De aceea, folosirea preoperator a alfa-beta-blocadei adrenergice, este încă discutată (94, 102, 175). În opoziţie cu cei care folosesc sistematic alfa-blocada preoperatorie, alţii o recomandă ţinînd seama de următoarele criterii (după T. S. Harrison) (citat după 28): o TA peste 200/130 mm Hg; crize hipertensive severe şi repetate; hipovolemie marcată (hematocritul peste 50%) sau utilizarea unui beta-blocant. Aprecierea eficacităţii medicaţiei alfa-blocante ar fi sugerată de următoarele efecte (Roizen, 1983 — citat după 28): menţinerea TA la un nivel convenabil (165/90 mm Hg), cu 48 ore înaintea operaţiei; o hipotensiune ortostatică superioară lui 80/45 mm Hg; lipsa modificărilor ST-T, timp de două săptămîni, elemente compatibile cu un blocaj parţial al alfa-receptorilor.

Scanned with OKEN Scanner

În timpul operației, în momentul inducției anestezice și manipularea tumorii, pot apare creșteri tensionale mari și aritmii cardiace, iar după extirparea tumorii (clamparea vasculară chiar), șoc (28, 103). Aceste accidente vor fi tratate astfel:

— lidocaină (xilină) 1% 2—4 mg/min i.v. sau propranolol 1—2 mg i.v. (21) sau conversie electrică, după tipul aritmiei;

— phentolamină (5 mg repetat) sau nitroprusiat de sodiu (20 mg/min) în perfuzie i.v., pentru combaterea creșterilor tensionale foarte importante;

— șocul beneficiază, în special, de corecția hipovomiei (sînge total, sol. Ringer lactat, dextroză-glucază 5% etc.) — sub controlul presiunii arteriale pulmonare sau capilare pulmonare, preferabil față de presiunea venoasă centrală — și, mai puțin de dorit — prin folosirea substanțelor vasopresorii (dopamină, noradrenalină); obiectivul urmărit este obținerea unei TA sistolice de cel puțin 100 mm Hg la sfîrșitul operației.

Inducția anesteziei, intubația traheală și întreținerea anesteziei trebuie efectuate cu maximă grijă, avînd în vedere reacțiile paradoxale la droguri sau manevre variate a bolnavilor cu feocromocitom. Se recomandă a se evita administrarea morfinei și fenotiozinelor, acestea favorizînd crizele hipertensive sau hipotensiunea arterială.

În caz de feocromocitom intraabdominal, abordul chirurgical se face larg, pe cale anterioară transperitoneală prin incizie xifopubiană sau transversală subcostală. Chirurgul va face o completă și atentă explorare, nu numai a celor două suprarenale și celor doi pediculi vasculari renali, ci și a spațiului interaortocav, jgheaburilor latero-vertebrale, a zonei organului Zuckerkandl, regiunilor presacrate și vezicii urinare. Coexistența frecventă a colelitiazei (aproximativ 1/3 din cazuri), implică cercetarea și a veziculei biliare (103). Lipsa scăderii TA la exereza tumorii — chiar în prezența blocadei alfa-adrenergice — indică existența unei alte tumori restante (Goldfien, 1963) (74).

Localizările feocromocitomului în torace, gît, vezica urinară sau intervențiile la bolnave în cursul sarcinii, cer alte tactici operatorii.

Mortalitatea operatorie, în trecut mare, pînă la 16%, a scăzut apreciabil, iar în prezent, în mîinile unor echipe experimentale și cu bună monitorizare peroperatorie, oscilează între 2 și 3% (94) uneori fiind chiar mai redusă (0—3,3% după Manger-Gifford jr.) (94, 102).

Urmărirea postoperatorie se va face mai strict primii 5 ani, cînd datele statistice pe serii mari, arată o supraviețuire de 95% în feocromocitomul benign și doar de 44% în cel malign; 75% din bolnavi devin normotensivi, cauza persistenței HTA (o tumoră restantă fiind exclusă) rămînînd neclară (94, 102). În aceste cazuri se impune folosirea medicației antihipertensive clasice.

Feocromocitomul malign prezintă două riscuri: cel al HTA și al tumorii maligne.

Influențarea HTA s-a tentat — cu rezultate parțiale — printr-un tratament medicamentos de durată, cum ar fi: asocierea unui alfa-blocant cu un beta-blocant, de exemplu prazosin cu propranolol sau asocierea a două alfa-blocante phenoxibenzamină și prazosin.

Încercări s-au făcut și cu un inhibitor al sintezei catecolaminelor, care acționează inhibînd tirozin-hidroxilaza, cum este alfa-metil-L-tiro-

Scanned with OKEN Scanner

zina (Methyltirozine) 1 g, de 3—4 ori pe zi (103). Acest medicament are efecte secundare: manifestări extrapiramidale, cristalurie, tulburări psihice, diaree (103).

Procesul tumoral malign este, în genere, rezistent la chimioterapie și iradiere. Totuși, oarecare rezultate s-au obținut cu polichimioterapie (ciclofosfamidă, vincristină, decarbazin sau altele) (92). De asemenea, s-au încercat iradierea tumorii și a metastazelor, prin mari doze de iod-131-benzil-guanidină (12) sau embolizarea terapeutică a tumorii (103).

HTA DIN ALTE ENDOCRINOPATII

Acromegalia. HTA din acromegalie este controversată, atît ca frecvență, cît și ca mecanism patogenic. Datele din literatură diverg: între 10 și 50% (184). Strauch (66) admite un procent de 25%: într-o anchetă proprie pe 111 bolnavi cu acromegalie, 28 (25%) prezentau diastolica egală sau peste 100 mm Hg.

Mecanismul patogenic este și el neprecizat, hormonul de creștere (STH) nefiind vasopresiv și neinterferînd sistemul catecolaminic periferic. S-a vorbit atunci doar de o activitate indirectă, permisivă, de potențare a apariției HTA (166), prin producerea unei inflații hidrosodate, responsabilă de răspunsuri anormale față de angiotensina II. S-a mai menționat uneori asocierea unui adenom Conn cu acromegalia (166), de unde recomandarea cercetării sistematice a unui hiperaldosteronism primar, în cazurile de acromegalie cu HTA. Din punct de vedere al mecanismelor ce intervin, HTA din acromegalie se caracterizează prin suprimarea secreției reninei și aldosteronului, în asociere cu expansiunea volumului plasmatic și a sodiului total din organism.

Hiperparatiroidismul primar. Printre simptomele/semnele hiperparatiroidismului primar sînt cuprinse și manifestările cardiovasculare, HTA fiind menționată alături de bradicardie, interval QT scurt și potențarea intoxicației cu digitală (6). Potts jr., în 1987 (142), apreciază la 1/3 din cazuri, incidența HTA în hiperparatiroidism, considerînd drept cauză a sa, de altfel ca și alți cercetători, nefrolitiaza și nefrocalcinoza. S-a remarcat o scădere a capacității de concentrație a rinichiului și a *clearance*-ului de creatinină. Rolul sistemului renină-angiotensină-aldosteron și a catecolaminelor în geneza HTA din hiperparatiroidism, nu a putut fi dovedit de Ganguly și colab. (68). Aceasta îi determină pe cercetători în a conchide la o posibilă varietate de mecanisme, la o eterogenitate fiziopatologică: în timp ce la pacienții tineri ar putea interveni o activitate mărită a reninei și sistemului simpatoadrenergic, la vîrstnici se observă o suprimare a ARP și — rar — hiperaldosteronism. Potts jr. (142) observă ca un fapt paradoxal că, pe de o parte, niveluri crescute ale calciului plasmatic în hiperparatiroidismul primar cresc TA, pe de altă parte studiile epidemiologice sugerează că un aport mare de calciu scade presiunea arterială. Confuzia sporește, remarcă Potts jr. (142), dacă adăugăm eficacitatea anticalcicelor ca medicație antihipertensivă, cît și încercările de a formula o teorie a deficienței calciului în HTA esențială.

Scanned with OKEN Scanner

De notat și asocierea hiperparatiroidismului primar în cadrul unor neoplazii endocrine multiple (descrise ca MEN I sau II a), cu acromegalie, feocromocitom, hipopituitarism sau cancer medular tiroidian, manifestări ce se cer a fi căutate expres (6).

Hipertiroidismul. Se poate însoți de o HTA sistolică, care se normalizează după medicația antitiroidiană (vezi cap. „Condiții circulatorii hiperkinetice").

Diabetul zaharat. Constituie un factor de risc vascular recunoscut, ca și coexistența sa frecventă cu HTA (60—70%). Incidența HTA în populația diabetică apare mult mai ridicată față de cea observată la populația nediabetică. Hiperglicemia accelerează complicațiile vasculare ale diabetului zaharat, de exemplu nefroangioscleroza intercapilară și retinopatia diabetică, expresie a microangiopatiei. HTA și hiperglicemia au un efect

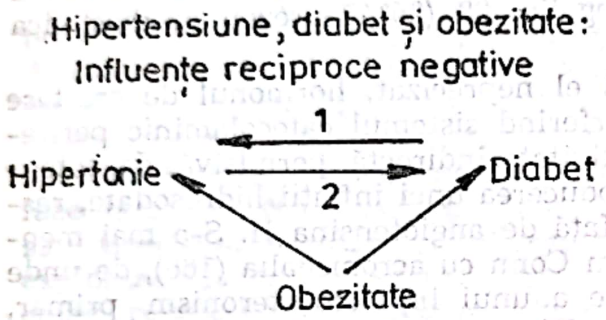


Fig. 28 — Interrelațiile reciproce negative între HTA, diabet zaharat și obezitate (după Mehnert H. și Kuhlmann, 1968).

aditiv, accelerînd progresia aterosclerozei. Clinicianul cunoaște din practica zilnică, frecvența diagnosticului „HTA, diabet zaharat și obezitate", în sensul fie a unui diabet zaharat clinic manifest, fie a unei toleranțe scăzute la glucoză. În adevăr, așa cum rezultă din schema (fig. 28), reprodusă după Mehnert și Kuhlmann (107), între HTA, diabetul zaharat și obezitate, există anumite intercondiționări reciproce. Rezultă importante deducții cu privire la rolul combaterii supraponderi, cu una din măsurile importante de tratament nefarmacologic a HTA (107). Cura de slăbire urmărește a întrerupe cercul vicios: obezitate — diabet zaharat — HTA (107).

HIPERTENSIUNEA MEDICAMENTOASĂ

Sub această denumire (43), încadrăm o formă secundară de HTA, declanșată de administrarea unor medicamente, în special contraceptive orale, laxative pe bază de glicirhizină, inhibitori ai monoaminoxidazei și analgetice. Condiționarea medicamentoasă a HTA, aspectele fiziopatologice legate de sistemul renină-angiotensină-aldosteron cît și posibilitatea unei confuzii cu aldosteronismul primar (hipertensiunea „hipokaliemică") au suscitat interesul multor cercetători, în ultimele două decenii. Factorul endocrin-umoral predomină adeseori, dar nu în toate cazurile de HTA medicamentoasă.

Contraceptivele orale (CO) bazate pe un amestec de estrogeni-gestageni în proporții variate, a căror folosire este în continuă creștere, au

Scanned with OKEN Scanner

ridicat pe lîngă alte efecte secundare şi problema declanşării sau facilitării apariţiei HTA.

Incidenţa HTA la femeile care primesc contraceptive orale este neprecizată. Se apreciază actualmente totuşi că aproximativ 5% din femeile cărora li se administrează CO fac HTA (27, 186), de obicei o formă uşoară şi — mai rar — severă (chiar malignă). HTA apare după luni-ani de zile de consum a drogului, rareori cîteva săptămîni, dar este o HTA reversibilă după întreruperea medicamentului, valorile TA revenind la normal în 1—2 luni (41).

Mecanismul patogenic implică (fig. 29), drept element major, intervenţia sistemului renină-angiotensină-aldosteron, prin cele două componente ce le conţine pilula anticoncepţională (41): a) estrogenii stimulează producţia de angiotensinogen, ceea ce măreşte activitatea reninei şi sin-

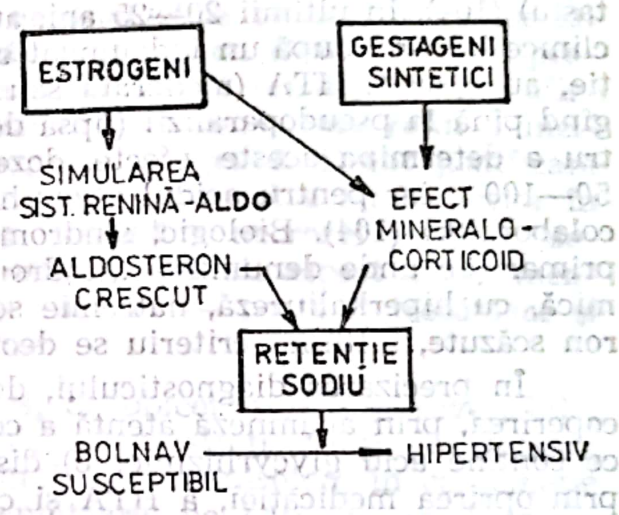


Fig. 29 — Mecanismul retenţiei sodiului şi a dezvoltării HTA prin contraceptive orale (după Grane M. H., 1977).

teza angiotensinei II, ducînd subsecvent la un moderat hiperaldosteronism; b) agenţii progestativi sintetici (gestageni) au efect mineralocorticoid, contribuind şi ei la retenţia de sodiu; în plus, prin *feedback* negativ, inhibă gonadotrofinele hipofizare, suprimînd acţiunea progesteronului natural, ce posedă proprietăţi antimineralocorticoide inverse. Pe aceste căi, femeile ce prezintă o predispoziţie faţă de mineralocorticoizii şi faţă de excesul de sodiu, pot manifesta o creştere a presiunii lor sanguine. Intervine, deci, atît factorul volum (aldosteronul), cît şi factorul vasoconstricţie (angiotensina II) (186).

Tabloul clinic este asemănător HTA esenţiale, cu valori tensionale uşoare sau medii (rar severe). Datele de laborator relevă o creştere a substratului reninei, ARP şi aldosteronului plasmatic, potasiul seric fiind normal.

Întrucît nu toate femeile care iau CO fac HTA, s-au căutat factori explicativi acceptabili (186): 1) existenţa unei sensibilităţi crescute faţă de A II; 2) prezenţa unei uşoare nefropatii; 3) incidenta crescută a HTA familiale sau unor creşteri tensionale la naşterile anterioare; 4) vîrsta peste 35 ani (în genere); 5) asocierea obezităţii. S-a afirmat chiar că prin CO s-ar demasca doar o HTA esenţială (186).

HTA prin CO este o afecţiune reversibilă, cu prognostic bun, dar există uneori riscul unor complicaţii, în formele severe, ignorate: accidente vasculare cerebrale, infarct de miocard. Oprirea consumului dro-

Scanned with OKEN Scanner

gului, duce la normalizarea TA în peste 80% din cazuri (în restul cazurilor, trebuie gîndit la o altă formă de HTA), în cîteva luni. Medicația antihipertensivă, de preferat, constă în spironolactonă 25—200 mg (adesea fiind suficiente doze mici, chiar 25—12,5 mg/zi) asociată cu tiazidă; ea va fi aplicată dintru început cazurilor cu creșteri importante tensionale sau care nu revin la normal, în interval de luni, de la întreruperea CO. Nu se va mai relua utilizarea pilulelor anticoncepționale, existînd probabilitatea reapariției HTA (41).

Glycyrhiza glabra (reglisa, lemn dulce) este o plantă din genul papilonacee, a cărei rădăcină, sub formă de suc *(succus liquiritiae)* este folosită ca laxativ și pentru prepararea unor băuturi răcoritoare. Substanța activă este acidul glicirhizinic, un compus triterpenoid, cu proprietăți metabolice asemănătoare mineralocorticoizilor (reține sodiu și elimină potasiu) (104). În ultimii 20—25 ani, au fost publicate numeroase observații clinice la care, după un îndelungat consum de laxative pe bază de licviriție, au apărut: HTA (moderată sau severă), manifestări musculare mergînd pînă la pseudoparalizii (lipsă de potasiu) și reținere de lichide. Pentru a determina aceste efecte, dozele zilnice de *glycyrhiza glabra* sînt 50—100 g iar pentru acidul glycyrhizinic 0,7—4,0 g — după Eppstein și colaboratori (104). Biologic, sindromul hipertensiv imită aldosteronismul primar (de unde denumirea „sindrom pseudo-Conn"): alcaloză hipokaliemică, cu hiperkaliureză, natremie scăzută sau normală, ARP și aldosteron scăzute, (ultimul criteriu se deosebește net de sindromul Conn).

În precizarea diagnosticului, două elemente au importanță: a) descoperirea, prin anamneză atentă a consumului medicamentului respectiv, ce conține acid glycyrhizinic; b) dispariția rapidă (aproximativ o lună), prin oprirea medicației, a HTA și celorlalte manifestări clinice și paraclinice (citat după 104, 124).

Unele preparate antiulceroase (Biogastrone, Duogastrone), ce conțin hemisuccinat de acid glycyrhizinic (carbenoxolon), înrudit cu acidul glycyrhizinic (citat după 24, 124), produc uneori efecte asemănătoare, mai ales cînd dozele zilnice sînt mari (citat după 104).

Drept mecanism de acțiune mineralocorticoid-like a acestor substanțe, sînt de reținut (citat după 104): înlocuirea aldosteronului din legăturile nespecifice cu proteinele și, auxiliar, modificarea distribuției și metabolismului aldosteronului.

Inhibitorii monoaminoxidazei (IMAO). Mecanismul de acțiune, care duce la potențarea efectelor aminelor presoare, este dublu: a) inhibiția acțiunii intracelulare a MAO, cu acumulare de adrenalină și noradrenalină (ce nu se mai transformă într-un precursor al AVM); b) în prezența IMAO, dezaminarea oxidativă, în ficat, a tiraminei, este împiedicată și se produce o eliberare de adrenalină și noradrenalină din depozite (de adăugat că însăși tiramina are un ușor efect presor direct). Se înțelege astfel apariția la cei ce primesc IMAO, după ingestia de alimente ce conțin tiramină, chiar cantități mici, altfel inofensive (brînzeturi fermentate, iaurt sau alte derivate lactate, unele sorturi de vin, extracte de carne, heringi afumați etc.) a unor crize similare celor din feocromocitom: HTA severă, însoțită de cefalee, pulsații cardiace puternice, pulsații

Scanned with OKEN Scanner

arteriale la gît şi cap, uneori greţuri-vărsături, rareori hemiplegie şi comă (41).

Aceste manifestări clinice se datoresc acumulării în exces a catecolaminelor plasmatice, aparînd la 15 minute — 2 ore de la ingestia alimentelor respective şi durînd 4—6 ore (41). În urmă, raportul metanefrine/AVM este crescut. Phentolamina (5—10 mg) poate înlătura manifestările clinice. Soluţia rezidă în înlăturarea, la cei ce primesc IMAO a alimentelor ce conţin tiramina, precum şi a antihipertensivului alfametildopa, ce poate potenţa, la rîndul său, acţiunea IMAO. Folosirea pe o scară foarte redusă actualmente a IMAO, a scăzut interesul pentru această formă de HTA medicamentoasă.

Analgeticele. P. Kincaid-Smith (88) consideră HTA ca fiind obişnuit întîlnită la persoanele cu abuz de analgetice ce conţin în special aspirină. Mai mult, autoarea îl citează pe Bengsson (1962), la care procentul HTA urcă la 86%, în prezenţa insuficienţei renale. Această afirmaţie vine în vădit contrast cu statisticile europene, care reţin o incidenţă mult mai mică a HTA în nefropatia analgetică. Drept justificare a acestei frapante diferenţe, ar fi: compoziţia diferită a analgeticelor în cele două zone geografice şi incidenţa inegală a necrozei papilare, socotită ca leziune renală primară în Australia, Un alt aspect a fost menţionat de Kincaid-Smith: HTA — chiar severă — poate fi trecătoare şi repleţia cu sare este uneori binefăcătoare.

Alte medicamente pot da creşteri, de obicei uşoare şi reversibile, ale TA (citat după 6): glucocorticoizii, administraţi timp îndelungat; spray-uri nazale şi unguente ce conţin fluoroprednisolon, în combinaţie cu amine presoare (104); amine deşteptătoare, pe bază de amphetamin (Pervitin); ergotamina şi derivaţii săi; propranololul, la cei ce primesc metildopa, poate induce o „paradoxală" HTA.

HTA şi sarcina: a se vedea volumul „Bolile rinichiului", din Tratat de Medicină internă, Ed. Medicală, 1987.

III. HIPERTENSIUNEA CARDIOVASCULARĂ

Hipertensiunea cardiovasculară este o formă de HTA secundară produsă de modificări funcţionale şi organice ale inimii şi vaselor (19).

Din punct de vedere hemodinamic, în producerea HTA cardiovasculară pot fi implicaţi trei factori: mărirea debitului bătaie (sistolic), creşterea frecvenţei cardiace şi micşorarea elasticităţii aortei şi ramurilor sale principale; rezistenţa periferică totală este normală (19, 60, 132, 140).

Din punct de vedere clinic, este o HTA sistolică, iar nu diastolică, în opoziţie cu HTA renală, esenţială sau endocrină.

Plecînd de la aceste sumare considerente hemodinamice şi clinice, propunem o clasificare a HTA cardiovasculare pe baza criteriului patogenetic, împărţire care ţine seama de recomandările lui Pabst (132), Bolte (19) şi Fellmann (58) (tabelul XXXIV).

Scanned with OKEN Scanner

Tabelul XXXIV

Clasificarea HTA cardiovasculare

Mecanismul patogenic	Entitatea clinică
1. Mecanic	HTA regionale: stenoza istmului aortei stenoza aortică supravalvulară anomalii congenitale ale cîrjei aortice (de exemplu, *aorta angusta*) sindromul cîrjei aortice
2. Micşorarea/pierderea elasticităţii aortei şi ramurilor sale principale	HTA „sclerotică“
3. Mărirea volumului bătaie	Insuficienţă aortică Blocul atrioventricular gr. III
4. Mărirea volumului minut	Fistula arteriovenoasă Boala Paget Hipertireoza Anemiile Deficienţa în vitamina B_1 HTA „labilă“ (sindrom hiperkinetic)
5. Mărirea volumului plasmatic şi sanguin (hipervolemie)	*Policitemia vera* Hiperhidratare
6. Vasoconstricţie prin hiperexcitabilitatea centrilor vasomotori; hipervolemie	HTA „de stază“

Aplicarea concepţiei şcolii germane (54, 160), plecată de la modelul aşa-numitului „Windkessel“ (rezervor elastic) (245) este redată schematic în figura 30 (după Pabst). Ea arată că:

— *mărirea volumului bătaie* condiţionează o destindere mai mare a unei aorte normale din punct de vedere al elasticităţii sale;

— *elasticitatea scăzută a aortei* în sistolă determină o dilatare mai mică, deci o scădere a capacităţii sale de a înmagazina volumul sanguin ejectat rapid de ventriculul stîng în sistolă;

— *micşorarea „Windkessel*-ului“ prin stenoza istmică de aortă, înseamnă o destindere mai mare în segmentul proximal, prestrictural al aortei şi o dilatare mai mică în segmentul distal, poststrictural.

Dacă afectarea cardiacă (cardiopatia hipertensivă) în HTA este un fapt bine stabilit, bazat pe argumente epidemiologice, clinice şi experimentale solide, mai puţin se cunoaşte cu privire la intervenţia inimii în geneza HTA. Se poate folosi şi aici o clasică parafrază: în HTA inima este victimă, dar şi vinovat.

Scanned with OKEN Scanner

Rolul inimii în producerea HTA esențiale a fost intuit de mult, plecîndu-se de la clasica formulă de calcul a presiunii arteriale: PAM (presiunea arterială medie) = RPT × DC, acesta din urmă fiind produsul dintre volumul sistolic și frecvența cardiacă. Cercetări hemodinamice experimentale și la om, cît și studii clinice mai recente, au reactualizat interesul pentru DC în geneza unor forme de HTA, R. C. Tarazi fiind un

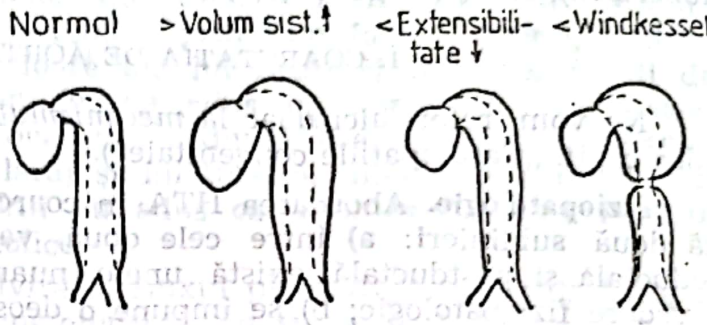


Fig. 30 — Reprezentare schematică a funcției de „Windkessel": normal, volum sistolic mărit, extensibilitate micșorată și scurtarea Windkessel-ului prin stenoză istmică (coarctație de aortă). Mărimea volumului sistolic este redată prin mărimea inimii. Calibrul aortei în diastolă=linie întreruptă; calibrul aortei în sistolă=linie continuă (după Pabst K., 1970).

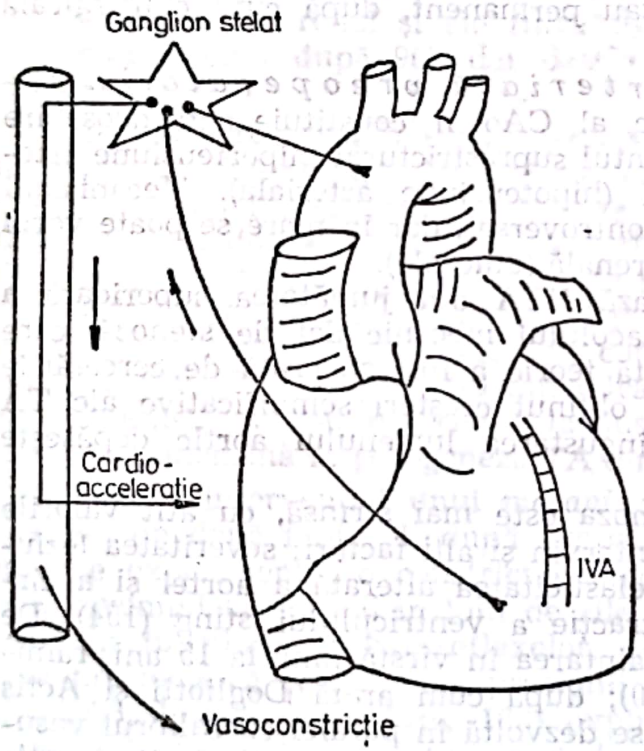


Fig. 31 — Reflexe presorii cardiogene (după Taraz R. C., 1977).

fervent susținător al acestei opinii. Se poate astfel vorbi de o HTA „cardiogenică", „în care inima joacă un rol major fie în inițierea creșterii debitului cardiac, fie ca sursă a unor reflexe presoare (50) (vezi capit. „Hipertensiunea arterială esențială").

Făcînd abstracție de HTA „regională" (din coarctația de aortă), din punct de vedere clinic, HTA cardiovasculară poate fi socotită ca o HTA „sistolică" și clasificată astfel (după Fabre și Weber) (157):

1. HTA sistolică numită „esențială" (HTA „labila");
2. HTA sistolică a persoanelor vîrstnice („sclerotică");
3. HTA sistolice „secundare".

HTA cardiovasculară prezintă unele caracteristici clinice comune: tratamentul cauzal, ca în orice altă formă de HTA secundară este singurul necesar și eficient; medicația antihipertensivă fie că nu este de loc indicată, fie că trebuie utilizată cu precauție; valorile sfigmomanometrice constituie criterii de diferențiere față de alte forme de HTA secundară (132).

Frecvența HTA cardiovasculare este apreciată foarte diferit: 1—2% (Robertson), 1,5% (Siegenthaler) și 10,89% (Losse H) (157, 160).

1. COARCTAȚIA DE AORTĂ (CAo)

Ne vom referi aici doar la *mecanismul de producere a HTA* (a se vedea capit. „Cardiopatiile congenitale").

Fiziopatologie. Abordarea HTA în coarctația de aortă (CAo), necesită două sublinieri: a) între cele două varietăți anatomice ale CAo, preductală și postductală, există unele nuanțe diferențiale din punct de vedere fiziopatologic; b) se impune o deosebire între HTA preoperatorie, consecință însăși a anomaliei congenitale și unele creșteri tensionale ce pot apărea, pasager sau permanent, după cura chirurgicală (HTA postoperatorie).

A. *Hipertensiunea arterială preoperatorie.* Elementul caracteristic hemodinamic al CAo îl constituie neta deosebire între presiunea arterială în segmentul suprastrictural (hipertensiune arterială), și segmentul substrictural (hipotensiune arterială). Mecanismul HTA din CA continuă încă a fi controversat, dar în mare se poate vorbi de 2 teorii principale: mecanică și renală (umorală).

Teoria mecanică interpretează HTA din jumătatea superioară a corpului drept consecință a obstacolului mecanic dat de stenoză, care jenează scurgerea sîngelui. Această teorie a fost sugerată de cercetările experimentale (96, 157), care au obținut creșteri semnificative ale TA deasupra stenozei, atunci cînd îngustarea lumenului aortic depășește 50%.

Deși în general, cu cît stenoza este mai strînsă, cu atît valorile tensionale sînt mai ridicate, mai intervin și alți factori: severitatea leziunilor arteriosclerotice vasculare, elasticitatea alterată a aortei și a circulației colaterale, forța de contracție a ventriculului stîng (154). De aceea HTA crește progresiv cu înaintarea în vîrstă pînă la 15 ani, rămînînd staționară după 20 ani (120); după cum arată Dogliotti și Actis Dato (47), segmentul stenozat nu se dezvoltă în paralel cu calibrul vasului sau creșterea organismului. Scurtarea rezervorului elastic aortic (fig. 30), reducînd capacitatea de distensibilitate a aortei suprastricturale, contribuie, deci, la împiedicarea golirii în sistolă a ventriculului stîng (citat după 188).

Astfel, împiedicarea curentului sanguin la nivelul stenozei, crește rezistența la scurgere, iar sclerozarea progresivă a vaselor colaterale și aortei, reduce și mai mult *Windkessel-ul* (deja scurtat) (132), contribuind pe mai departe la creșterea presiunii sistolice și, mai puțin, diastolice (25, 160); în acest mod se explică creșterea ușoară a tensiunii diferențiale.

În afara obstacolului mecanic și a micșorării *Windkessel*-ului, unii autori (160), constată în plus o creștere a DC (index cardiac 4,3 l/min/m²

Scanned with OKEN Scanner

față de 3,6 l/min/m² la normali), un element aditiv în geneza HTA. Capacitatea scăzută a rezervorului elastic al aortei de a primi un debit sistolic mare, face că orice creștere a DC să accentueze HTA sistolică (171).

Teoria renală (umorală) pleacă de la cercetările experimentale ale lui Goldblatt și colaboratori din 1938 și 1939 cu privire la efectul asupra presiunii arteriale, a ligaturii aortei deasupra originii arterelor renale; în acest caz, HTA apare în decurs de 24 de ore; în schimb ligatura de sub emergența arterelor renale, nu produce HTA, elemente care au sugerat concluzia că ischemia renală, printr-un factor umoral, declanșează HTA. Cercetările ulterioare ale lui Scott și Bahnsen (citați de 188), asupra CAo experimentale, au adus un sprijin teoriei renale: transplantarea unui rinichi deasupra sediului coarctației (de exemplu, la gît sau artera subclaviculară) și înlăturarea ulterioară a rinichiului subiacent, normaliza TA. Unii au adus ca argument pentru factorul renal creșterea tensiunii diastolice.

Ulterior, studiile cu privire la fluxul plasmatic renal, filtratul glomerular și sistemul renină-angiotensină, au sugerat că aceste elemente se înscriu în favoarea teoriei renale. Astfel s-au dovedit scăderi ale fluxului plasmatic renal și ale filtratului glomerular, corectate de cura chirurgicală (citat după 96), dar datele nu au fost încă confirmate de alți cercetători.

În susținerea teoriei renale s-au suspectat modificări ale sistemului renină-angiotensină, afirmîndu-se că lipsa/scăderea pulsatilității la nivelul arteriolei aferente glomerulare (consecință a hipotensiunii din jumătatea inferioară a corpului), ar stimula baroreceptorii de la acest nivel și, pe această cale, și secreția de renină, provocînd subsecvent un exces de angiotensină II. Dozările ARP nu au fost concludente (2). Mai recent (96), Lardoux și Maurice au conchis că ARP este normală sau chiar joasă în CAo. Explorarea dinamică (testul cu acebutolol sau testul cu saralazină), nu au contribuit la justificarea intervenției sistemului renină-angiotensină în patogeneza TA din CAo.

Ipoteza intervenției unui *mecanism nervos* în geneza HTA a fost sugerată de două fapte: 1. după simpatectomie, HTA nu apare cînd se produce experimental o constricție a aortei; 2. postoperator, TA scade lent, revenind la normal în luni de zile (154). Posibil să intervină modificări în funcționarea baroreflexelor, declanșate de distensia aortei în zona prestenotică și creșterea presiunii în sinusul carotidian (188). Încă din 1933, Lewis (citat după 188) explica hipotensiunea din jumătatea inferioară a corpului prin tulburări de reglare a centrilor baroreceptori, sinocarotidieni și cardioaortici, ipoteză reluată de alți autori. Creșterile paroxistice ale TA la efort, cu mult mai mari ca în HTA de alte etiologii, s-ar explica tot prin mecanisme reflexe.

Dacă, în 1970, Friedman și Braunwald (63) considerau că ambii factori — mecanic și renal — joacă un rol semnificativ în HTA din CAo, în 1985, Wallace și Waugh (181) se consideră îndreptățiți a conchide: „cu toate numeroasele eforturi de a implica factori neurogeni și sistemul renină-angiotensină, datele curente arată că HTA din CAo se produce, în principal, printr-o cauză mecanică".

Scanned with OKEN Scanner

B. *Hipertensiunea arterială postoperatorie* permite a deosebi două forme: *paradoxală* şi *reziduală* (9).

HTA postoperatorie *„paradoxală"* se desfăşoară imediat după operaţie, parcurgînd 2 faze: în primele 12—24 ore, cînd se înregistrează o creştere importantă, numai a TA sistolice; ulterior, în primele 3—5 zile, se produce şi o creştere tranzitorie a TA diastolice. În interpretarea mecanismului său patogenic, s-au discutat 3 ipoteze: a) hipersecreţia de catecolamine iniţială, imediat după operaţie, dovedită prin eliminări urinare crescute (Sealey — citat după 96); b) stimularea sistemului renină-angiotensină, obiectivată prin creşterea ARP; c) modificarea baroreceptorilor carotidieni (puţin probabil).

HTA „r e z i d u a l ă" are o frecvenţă medie între 10 şi 25% (96), deşi sînt autori care dau procente mai ridicate. În apariţia sa intervin mai mulţi factori: vîrsta pacientului în momentul operaţiei; perioada la care se face recontrolul cazului; condiţiile anatomice ale coarctaţiei; tehnica chirurgicală folosită. Măsurarea TA după efort contribuie adesea la demascarea sa (96). Cauza acestui tip de HTA rezidă în persistenţa unui obstacol pe aortă, după cura chirurgicală, confirmat prin aortografie.

2. HIPERTENSIUNEA SISTOLICĂ ARTERIOSCLEROTICĂ (HIPERTENSIUNEA „SCLEROTICĂ")

Este o formă de HTA exclusiv sau predominant sistolică, pe care mulţi autori o descriu odată cu HTA esenţială, dar pe care noi o considerăm ca o HTA secundară (vezi capitolul „Hipertensiunea arterială esenţială").

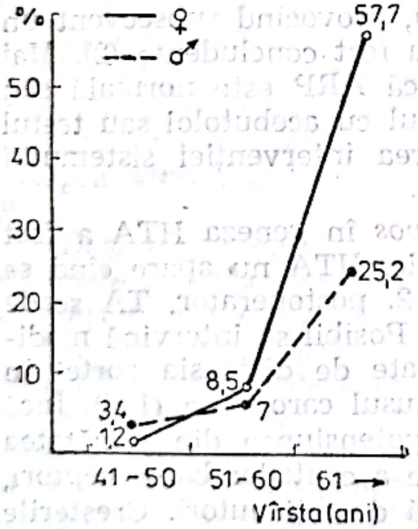


Fig. 32 — Repartiţia pe vîrstă şi sexe a 238 cazuri de HTA arteriosclerotică (statistică proprie, 1970).

3. SINDROMUL HIPERKINETIC BETA-ADRENERGIC (HTA „LABILĂ")

În contrast oarecum cu HTA sistolică arteriosclerotică, s-a conturat la adultul tînăr, o altă formă de HTA sistolică, a cărei denumire şi încadrare nozologică pretează la discuţii şi prilejuieşte unele confuzii. Ea a fost semnalată iniţial de Reindell şi, ulterior, Holmgren (1957) a stabilit criteriile de identificare.

Scanned with OKEN Scanner

Gorlin, în 1962 (76), a folosit pentru prima dată termenul de „sindrom cardiac hiperkinetic", care se bucură încă de o largă difuziune. Alți termeni folosiți ulterior definesc același tablou clinic și hemodinamic: astenia neurocirculatorie, stare circulatorie hiperdinamică beta-adrenergică, HTA sistolică „esențială", HTA „labilă" ș.a. Numitorul comun al acestor stări este hipersimpaticotonia, activitatea beta-adrenergică exagerată, fără însă a găsi o anumită cauză pentru aceasta.

Se consideră, deci, ca element definitoriu, un profil hemodinamic caracteristic, dacă nu specific, bazat pe următorii parametri (fig. 33, 34) (39, 52, 64): debit (index) cardiac crescut; rezistențe periferice normale sau scăzute; frecvența cardiacă crescută; TA crescută.

Detalii asupra acestei forme speciale de HTA se găsesc în capitolul „Condiții circulatorii hiperkinetice".

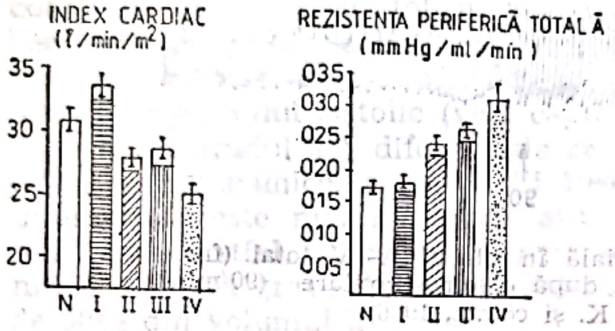


Fig. 33 — Modificările indexului cardiac și rezistenței periferice în HTA „labilă" comparativ cu HTA esențială, forma ușoară, medie și severă și normotensivi. N=normotensivi; I=HTA labilă; II=HTA ușoară; III=HTA medie; IV=HTA severă (după Frohlich E. D., 1970).

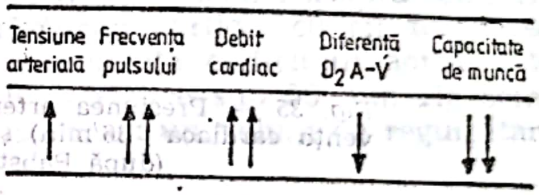


Fig. 34 — Modificări hemodinamice în HTA „labilă" (după Fellmann H., 1974).

4. HIPERTENSIUNILE SISTOLICE SECUNDARE

Într-o serie de afecțiuni, disparate din punct de vedere nozologic, se întîlnește o creștere a DC (cel mai des pe seama volumului sistolic, mai rar prin tahicardie), consecința scăderii RVP. În atare împrejurări, formula sfigmomanometrică va arăta o creștere a presiunii arteriale diferențiale, TA sistolică fiind puțin ridicată (în jur de 150—170 mmHg), iar TA diastolică obișnuit coborîtă (55). Tabelul XXXV redă cauzele HTA sistolice secundare, prin DC mărit.

Tabelul XXXV

Hipertensiunea arterială sistolică secundară (cu debit cardiac crescut). Cauze

Bloc atrioventricular total	Anemie
Insuficiență aortică	Beri-beri
Fistulă arteriovenoasă	Tireotoxicoză
Boala Paget	Febră
	Sarcină

Blocul atrio-ventricular total. Oricare ar fi cauza sa (ischemică, inflamatoare, infiltrativă, medicamentoasă, congenitală etc.), bradicardia rezumă factorul patogenic esențial al HTA din blocul atrioventricular

total. Cu cît diastola este mai prelungită, cu atît umplerea ventriculară stîngă mai crescută, iar, consecutiv, volumul (debitul) sistolic, va fi mai mare, rezultatul fiind o creştere a TA sistolice („HTA de volum bătaie") (160).

Strînsa legătură dintre rărirea frecvenţei cardiace, creşterea volumului sistolic şi al TA sistolice rezultă din cercetările experimentale ale lui K. Pabst (131, 132), efectuate pe cîine. Autorul a comparat TA, DC şi volumul sistolic în cursul blocului atrioventricular total produs prin întreruperea căii atrioventriculare, timp în care frecvenţa cardiacă se situa în jurul lui 40/min şi după electrostimulare, cînd ritmul cardiac se accelera pînă la 90—140/min; aşa cum rezultă din figura 35 se constată

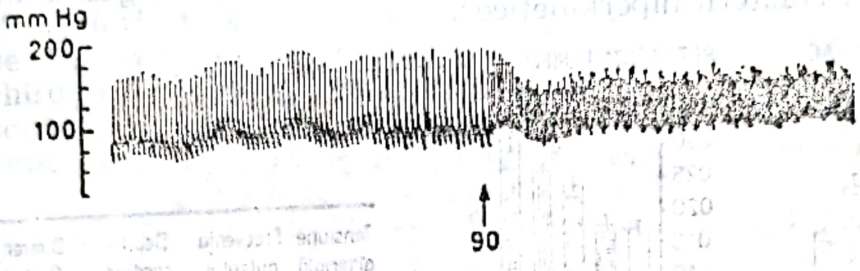


Fig. 35 — Presiunea arterială în blocul A—V total (frecvenţa cardiacă 36/min) şi după electrostimulare (90/min) (după Pabst K. şi colab., 1966).

o creştere importantă a presiunii arteriale în cursul frecvenţei de 36/min, care scade imediat ce se produce accelerarea inimii la 90/min, prin stimulare electrică. Concluzii similare se pot trage la copii şi tineri, cu bloc atrioventricular congenital, la care inima fiind suficientă, volumul sistolic creşte în paralel cu bradicardia, căutînd a menţine, astfel, DC în limite normale. Relaţii asemănătoare între amplitudinea presiunii arteriale şi volumul sistolic se pun în evidenţă şi în ritmuri bradicardice anormale, fără dovada unui bloc atrioventricular total. Acest lucru nu se întîlneşte cu aceeaşi constanţă în blocul atrioventricular cîştigat, care, în 70% din cazuri, recunoaşte drept etiologie o cardiopatie ischemică sau o afecţiune miocardică, deci un miocard lezat, adesea insuficient. Prin aceasta se explică de ce, deşi în 83% din blocurile atrioventriculare totale frecvenţa cardiacă este sub 50/min, numai în 76% din cazuri presiunea arterială sistolică depăşeşte 160 mmHg (132, 153). Explicaţia unei creşteri mai mici a tensiunii sistolice în blocul atrioventricular total poate fi găsită în coexistenţa unei insuficienţe cardiace, mai ales la persoanele în vîrstă. Dependenţa nivelului presiunii sistolice de gradul insuficienţei cardiace rezultă din numeroase cercetări clinice şi explică efectul binefăcător al implantării unui *pace-maker* artificial în unele forme de bloc atrioventricular total, cu insuficienţă cardiacă secundară.

HTA sistolică din blocul atrioventricular necesită unele sublinieri:

— se întîlneşte predominant la persoane în vîrstă, putînd fi eronat interpretată drept HTA esenţială sau sclerotică;

— în cazurile însoţite de o creştere netă a TA diastolice, se poate bănui coexistenţa unei HTA esenţiale sau secundare (renale mai ales), independentă de bradicardia blocului atrio-ventricular total;

Scanned with OKEN Scanner

— considerată ca un mecanism compensator (creşterea volumului sistolic), HTA din blocul atrioventricular total nu necesită, de regulă, medicamente antihipertensive; mai mult, ele sînt contraindicate, deoarece interferează mecanismele de reglare cardiovasculară şi pot micşora rezerva cardiacă (153).

La fel ca şi în celelalte forme de HTA sistolice secundare, tratamentul va viza factorul etiologic; electro-stimularea va fi indicată (în afara celorlalte indicaţii clasice blocului atrioventricular total) în prezenţa unei insuficienţe cardiace, mai ales la persoane în vîrstă, greu de stăpînit cu mijloace medicamentoase; creşterea DC consecutiv ridicării frecvenţei cardiace ameliorează prognosticul acestor bolnavi (154).

Insuficienţa aortică. În cadrul sindromului arterial de insuficienţă aortică, mărirea presiunii diferenţiale prin creşterea tensiunii sistolice şi coborîrea tensiunii diastolice, are o valoare nu numai semiotică, ci şi hemodinamică.

Mecanismul patogenic al hipertensiunii sistolice este legat tot de mărirea volumului sistolic (vezi capitolul „Insuficienţa aortică").

După gradul TA diferenţiale se pot trage concluzii asupra semnificaţiei hemodinamice, a gravităţii insuficienţei aortice: cu cît tensiunea diferenţială este mai mare, cu atît incontinenţa orificiului aortic este mai largă. Astfel, o scădere a presiunii diastolice sub 50 mm Hg semnifică o formă gravă de insuficienţă aortică, cu un volum de regurgitare de 50% din volumul de bătaie.

Tabelul XXXVI

Distribuţia presiunii sistolice şi diastolice pe 345 cazuri le insuficienţă aortică (după P. Schölmerich, 1969)

Presiunea sanguină sistolică	Presiunea sanguină diastolică
sub 100 mm Hg: — 100—140 mm Hg: 109 140—180 mm Hg: 186 peste 180 mm Hg: 50	sub 50 mm Hg: 84 50—70 mm Hg: 136 70—100 mm Hg: 107 peste 100 mm Hg: 18

În tabelul XXXVI sînt redate distribuţia presiunii sistolice şi diastolice pe 345 cazuri de insuficienţă aortică, studiate de P. Schölmerich (154): în formele medii se întîlnesc valori ale TA sistolice de 150—200 mm Hg, dar cu totul excepţional se citează valori maxime.

Fistulele arteriovenoase de origine traumatică sau, mai rar, bacteriană sau congenitală, dacă sînt mari (şuntul reprezentînd peste 20 din DC), determină creşterea TA sistolice şi scăderea celei diastolice (vezi capitolul „Condiţii circulatorii hiperkinetice).

Hipertiroidismul (vezi capitolul „Condiţii circulatorii hiperkinetice").

În **anemiile severe** (Hb sub 7 g%) hipoxia tisulară, prin excitarea zonelor reflexe baroreceptoare, determină creşterea tonusului vasoconstrictor şi menţinerea nivelului tensional. Cînd acest mecanism compen-

Scanned with OKEN Scanner

sator este depăşit se produce creşterea DC prin tahicardie şi mărirea debitului bătaie, realizînd un sindrom hiperkinetic. Consecutiv, se poate întîlni (inconstant) o uşoară ridicare a TA sistolice şi scădere a celei diastolice, precum şi creşterea amplitudinii pulsului (vezi capitolul „Condiţii circulatorii hiperkinetice").

Deficienţa în vitamina B (beri-beri european), aşa cum se poate întîlni la alcoolici, împiedică arderea acidului lactic şi piruvic de către cocarboxilază; acumularea acestor metaboliţi vasodilatatori, deschide numeroase scurtcircuite arteriovenoase, scade rezistenţa periferică şi declanşează creşterea DC, consecutiv a tensiunii sistolice (19, 55, 154).

În boala Paget există o intensă circulaţie în oase (în special bazin, femur şi tibie, oasele craniului), cu formare de mici şi numeroase şunturi arteriovenoase. Debitul circulator, dintr-un membru poate depăşi de 20—30 ori normalul (55), ceea ce explică tulburările vasomotorii din piele (hipertermie) şi hipersfigmia. Consecinţa hemodinamică este un sindrom circulator hiperkinetic cu HTA exclusiv sau predominant sistolică (55, 154). O statistică elveţiană pe 60 cazuri de boala Paget (Epiney, citat după 55) constată HTA în 1/3 din cazuri.

IV. HIPERTENSIUNEA DIN UNELE BOLI NEUROLOGICE

Corelaţiile dintre sistemul nervos şi HTA sînt multiple şi complexe, iar cele dintre bolile neurologice şi HTA imprecise şi greu definite. Iniţial sînt necesare unele precizări:

1. Mai întîi, o problemă de terminologie. Dacă această formă de HTA se defineşte drept „creşterea TA prin tulburări funcţionale nervoase, periferice sau centrale" (92), denumirea de HTA „neurogenă", larg folosită în literatura germană, pretează la confuzie. Într-adevăr, multe şcoli medicale europene şi nordamericane înţeleg prin aceasta de fapt HTA „esenţială" (primară), în a cărei etiopatogenie factorul neuropsihic este incriminat a juca un rol important. Tocmai de aceea, este de preferat, în locul noţiunii de HTA „neurogenă", termenul de „HTA din unele boli neurologice" (ale sistemului nervos central sau periferic).

2. În al doilea rînd, este vorba de o formă foarte rară de HTA secundară, în genere mult sub 1% din totalul hipertensivilor (92). Dacă ne raportăm la cele 5 statistici analizate de H. Losse (11), frecvenţa HTA de origine neurologică oscilează între 0,17% şi 0,81%.

3. Evoluţia HTA este tranzitorie, în cursul bolii neurologice declanşatoare, excepţional fiind vorba de o HTA cronică de durată (92, 93, 188).

Aspecte clinice. Hipertensiunea de „defrenare" recunoaşte drept factori etiologici leziuni mecanice, inflamatorii, toxice sau degenerative ale nervilor căii aferente: glosofaringian şi vag (93, 188). Se întîlneşte în polinevrite de cauze variate (intoxicaţie cu plumb sau thaliu, kanamimicină, difterie), în porfiria acută (188), în meningita tuberculoasă bazală, în fracturi de bază de craniu interesînd nervii cranieni IX şi X, în

Scanned with OKEN Scanner

beri-beri sau boala Feer (93) — o reacție neuroalergică tardivă la mercur, întîlnită la copil —, în tumori infiltrative ale rinofaringelui (188). H. Lampen (93) evidențiază unele trăsături comune în HTA de „defrenare": tahicardie de însoțire; sensibilitatea TA la ortostatism și ganglioplegice; ineficiența compresiunii sinusului carotidian; blocada sinusului înlătură orice creștere ulterioară a TA; prezența concomitentă a unei pareze a nervului glosofaringian sau nervului vag întărește ipoteza.

În poliomielită, se poate întîlni o HTA tranzitorie. O statistică a lui Lachmund (citat după 188) notează 22 de cazuri cu HTA dintr-un lot de 208 pacienți, de toate vîrstele, atinși de poliomielită. În producerea HTA ar interveni, în afara lezării inflamatorii a nervilor vag și glosofaringian și hipercapnia/hipoxia, ca și stresul psihic (188). Excepțional poate fi vorba de o HTA de durată, persistînd în perioada de convalescență (188).

Sindromul arcului aortic, prin ischemia zonelor reflexogene, se însoțește de o HTA la membrele inferioare (uneori TA sistolică se ridică pînă la 270 mmHg) (citat după 93), însoțită de tahicardie și TA scăzută, cu lipsa pulsului la membrele superioare și la gît (coarctație „inversă"). Cauza responsabilă de ischemia zonelor reflexogene poate fi: boala Takayasu, arterite diverse, luesul aortic, poliarterita nodoasă. Scăderea presiunii sanguine în zonele reflexogene înlătură semnalul presoreceptorilor (93).

Sindromul Guillain-Barré se însoțește în aproximativ 60% din cazuri de HTA. Aceasta urmează evoluția sindromului Guillain-Barré și se caracterizează prin creșterea RVP și concentrației plasmatice a noradrenalinei, ceea ce sugerează ca principal mecanism patogenic al HTA o hiperactivitate a sistemului nervos simpatic (179). Schaumburg (152) subliniază că sindromul Guillain-Barré se întovărășește de o disfuncție autonomă, exprimată — în afara unei tahicardii sinusale relative — prin alternanța de HTA cu hipotensiune ortostatică. Hipotensiunea posturală la bolnavii cu sindrom Guillain-Barré a fost explicată printr-o insuficiență primară a reflexului de vasoconstricție. De altfel, aceste variații bruște a presiunii arteriale — ca și disritmiile cardiace — pot duce la morți subite (152).

Creșterea presiunii intracraniene prin: tumoră sau traumatism cranian, unele encefalite, sindromul postcomoțional, hemoragii subarahnoidiene sau hematom subdural pot induce HTA tranzitorii, uneori severe.

Tratamentul HTA în afecțiuni neurologice nu are nimic specific; în afara tratării bolii neurologice, de bază, se indică medicația antihipertensivă clasică, în combinații care să nu agraveze sau să mascheze tulburările neurologice.

În încheierea acestor scurte notări referitoare la HTA din unele afecțiuni neurologice, socotim util a menționa după J. A. Aita (1), interesul neurologului pentru HTA: 1) aceasta agravează și grăbește leziunile vasculare cerebrale; 2) poate declanșa ruptura unui angiom sau anevrism intracranian; 3) encefalopatia hipertensivă poate demasca uneori

Scanned with OKEN Scanner

existența HTA; 4) unele manifestări neurologice pot fi un indiciu pentru o formă anumită de HTA secundară; 5) manipularea, în doze necorespunzătoare a unor medicamente antihipertensive, poate antrena semne de insuficiență circulatorie cerebrală, în special la vîrstnici.

BIBLIOGRAFIE SELECTIVĂ

1. AITA J. A. — Manifestări neurologice în bolile generale, Edit. medicală, București, 1968, pag. 33.
2. AMSTERDAM E. A., ALBUS W. H. — Am. J. Cardiol., 1969, 23, 396.
3. ANDERSEN G. S., LUND J. O., TOFDAHL D., STRANDGAARD S., NIELSEN P. E. — Acta Med. scand., 1986, suppl., 714, 11.
4. ANTONESCU C., GEORGESCU S., MIRESCU D. — Oncologia și radiologia, 1968, 7, 97.
5. ANTON H. A., GOLDBERG L. I. — Pheochromocytoma, în „The Heart" (red. Hurst and Logue), Edit. McGraw-Hill, New York, 1970, pag. 1088.
6. ARNAUD C. — Primary hyperparathyroidism, în „Cecil Textbook of Medicine", Edit. Saunders, Philadelphia, 1988, pag. 1488.
7. ASHLEY Y. B. — Evan's histological appearances of tumors, Edit. Livingstone, Edinbourgh și Londra, 1968.
8. ASK-UPMARK E. — Acta med. scand., 1963, 173, 141.
9. BAER L., SOMMERS S. C., KRAKOFF L. R., NEWTON M. A., LARAGH J. H. — Circ. Res. (suppl. I), 1970, 28, 203.
10. BATZENSCHLAGER A. — Strassbourg méd., 1962, 11, 355.
11. BATZENSCHLAGER A., BLUM P., WEIL BOUSSON M. — Ann. anat. pathol., 1962, 7, 427.
12. BAUMGART P., WALGER P., LOSSE H., VETTER H. — Internist, 1988, 29, 252.
13. BEARD C. M., SHEPS S. G., KURLAND M. D., CARNEY J. A., LIE J. T. — Mayo Clinic Proc., 1983, 58, 802.
14. BERNEAGĂ ORTANSA — Micul rinichi unilateral, în „Hipertensiunea arterială secundară" (red. C. I. Negoiță), Edit. Junimea, Iași, 1975, pag. 171.
15. BIGLIERI E. G., STOKIGT J. R., SCHAMBELAN M. — Adrenal mineralocorticoid hormones causing hypertension, în „Hypertension manual" (red. Larach), Edit. York Medical Books, New York, 1974, pag. 461.
16. BIGLIERI E. — Syndrome of primary aldosteronism, în „Secondary forms of hypertension" (red. Blaufox și Bianchi), Edit. Grune and Stratton, New York, 1981, pag. 205.
17. BIGLIERI E. G., STOCKIGT J. R., SCHAMBELAN M. — Am. J. Med., 1972, 52, 623.
18. BIGLIERI E. G., STOCKIGT J. R. — Clinician, 1971, 11, 60.
19. BOLTE H. D., LÜDERITZ B., STRAUER B. E. — Internist, 1974, 15, 139.
20. BRAVO E. L., TARAZI R. C., GIFFROD R. W. Jr., STEWART B. H. — N. Engl. J. Med., 1979, 301, 682.
21. BRAVO E. L., GIFFORD R. W. Jr. — N. Engl. J. Med., 1984, 311, 1928.
22. BRENNER B. M., LAZARUS M. J. — Chronic renal failure — pathophysiologic and clinical considerations, în „Harrison Principles of internal Medicine" (red. Braunwald, Isselbacher, Petersdorf, Wilson, Martin, Fauci), Edit. McGraw-Hill, New York, 1987, pag. 1155.
23. BROWN J. J., FRASER R., LEVER A. F., ROBERTSON J. I. S. — Brit. med. J., 1972, 1, 391.
24. BROWN J. J., FRASER R., LEVER A. F., ROBERTSON J. I. S. — Brit. med. J., 1972, 2, 391.
25. BROUSTET P., TRARIEUX M. — Vie méd., 1965, 46, 21.
26. BUCHI F. K., SIEGLER R. L. — J. Hypertension, 1986, 4, 549.

Scanned with OKEN Scanner

CAPITOLUL XXXVII

HIPOTENSIUNEA ARTERIALĂ

CONSTANTIN J. NEGOIȚĂ

Capitolul privind hipotensiunea arterială se referă la forma sa cronică, eventual cu manifestări episodice, nu la cea acută. Șocul, cu diferitele sale forme etiologice, care are drept criteriu definitoriu hipotensiunea arterială (TA sistolică < 90 mm Hg), ca și sincopa, care poate însoți unele forme de hipotensiune, sînt tratate în capitole separate.

Pentru a evita afirmarea greșită a unei „false" hipotensiuni arteriale („pseudohipotonie"), trebuie amintite unele *precauții tehnice:*

— măsurarea incorectă a TA (manșeta cu lățime mai mică de 13 cm) sau folosirea unor tensiometre defectuoase, în special cele cu capsulă aneroidă, sensibilitate alterată, pot constitui surse de eroare;

— ignorarea unei „găuri auscultatorii", cu pompare insuficientă în manșetă, conduce la afirmarea unei valori greșite pentru tensiunea arterială sistolică (TA sistolică);

— prezența unor anomalii arteriale regionale — nu atît de rare — cum ar fi o stenoză de arteră subclavie, de arteră axilară sau un sindrom de arc aortic, determină valori mai scăzute ale TA sistolice la un membru superior; de aici, recomandarea măsurării de rutină, măcar o dată, a TA la ambele brațe, comparativ (11).

DEFINIȚIE

Definirea nivelului tensional sub care se poate vorbi de hipotensiune arterială constituie obiect de discuție, așa cum rezultă din datele oferite de tabelul I. În mod convențional, se poate totuși conchide că o scădere a TA sistolice sub 100 mmHg și a TA diastolice sub 60 mmHg (respectiv 14/8 kPa), definește, la adult, hipotensiunea arterială (33).

Multe persoane, cu atare valori tensionale, nu manifestă vreo tulburare subiectivă. De aceea se consideră drept „adevărată" hipotensiunea arterială, ca boală, doar atunci cînd subiecții care au atare valori scăzute, acuză tulburări ce necesită a fi tratate. De altfel, Weitz (citat de 8) deosebește în acest sens două forme de hipotensiune arterială:

a) fără simptome:
   1. constituțională (1—2% din populație);
   2. la marii sportivi antrenați („Trainingshypotonie");

Tabelul I

Criterii de definire a hipotensiunii arteriale

Autor	Valorile tensionale (mm Hg)
Munk	sub 115—110 TA sistolică
Martini și Pierach	sub 105/65—70 (b) sub 100/65—70 (f)
Hegglin	sub 100/60 (TA medie sub 80—85)
Sturm Jr.	sub 105 TA sistolică peste 40 ani sub 100 TA sistolică sub 40 ani
Heide	sub 105 TA sistolică (b) sub 100 TA sistolică (f)
Siegenthaler și Veragut	sub 105/60
Westermann	sub 100/60
Kühlmann și Siegenthaler	sub 105/60
Braunwald și Williams	sub 90 TA sistolică (granița de jos a TA sistolice între 90 și 110)

b) cu simptome — în special în ortostatism:
1. secundară (endocrină, infecțioasă, cardiovasculară etc.);
2. esențială.

Parcurgerea bibliografiei în această temă evidențiază contrastul dintre utilizarea frecventă a unor noțiuni ca hipotonie arterială, sindrom de ortostază sau „hypotonen Symptomenkomplex" (termen recomandat de Fr. v. Müller) în literatura germană și sărăcia preocupărilor în acest sens din literatura anglosaxonă (unde se insistă doar asupra hipotensiunii ortostatice, de poziție) (18). Se afirmă de unii autori (38) că sindromul — deși nu necesită spitalizări — ar fi frecvent, dar adesea trecut cu vederea, în timp ce alții (36) admit că „hipotensiunea cronică, cu o presiune sistolică între 85 și 110 mm Hg, nu este patologică și poate fi de fapt însoțită de o mai mare longevitate decît a celor cu presiune arterială normală". Sokolow și McIllroy socot că „hipotonia trebuie considerată ca simptom, iar nu boală" (37).

FRECVENȚA

Terminologia neunitară, cît și definirea variată a valorilor ce departajează normotensiunea de hipotensiunea arterială, crează dificultăți în aprecierea frecvenței reale a hipotoniei arteriale. Luînd drept valoare graniță o TA sistolică sub 105 mm Hg, frecvența acestor persoane în populația adultă, spitalizate sau nu, oscilează între 1,23% (Meyer, 1932), 2,4% (Martini și Pierach, 1926) și 6,9% (Kisch, 1929) (cit. 30); după Sarre, hipotensiunea arterială atinge 4—6% din populație.

Spre a sublinia semnificația medicosocială a hipotensiunii arteriale, Böhm (2) — bazat pe o statistică a caselor locale de asigurări germane din anii 1965, 1967 și 1969 — admite că numai pentru anul 1969 s-au înregistrat 1,3 milioane zile-muncă lipsă. Citîndu-l pe Boschke (1981), Rieckert (32) arată că 2—4% din locuitorii din Germania ar suferi de hipotonie arterială, ceea ce a dus, în 1978, la pierderea a 9,5 milioane zile-muncă și a peste 2 miliarde DM/an.

Scanned with OKEN Scanner

Diferențele majore, de la o țară la alta, cu privire la incidența hipotensiunii arteriale în populație sînt rezultat al semnificației diferite ce i se acordă. Faptul este ilustrat în datele menționate într-o lucrare a lui Jonas, din 1977 (15), care redă, în cîteva țări, frecvența pacienților consultați pentru „hipotensiune", raportarea făcîndu-se la un milion locuitori: Olanda, 5, Spania 29, Franța 63, Japonia 69, Belgia 70, Italia 79, Germania 143.

În genere, se poate spune că hipotonia arterială este mai frecventă la femei ca la bărbați (în special astenici), la tineri fiind doar periodică, iar la bătrîni nu ar fi „nicidecum atît de rară, cum s-a crezut" (2, 5).

CLASIFICARE

Luînd drept criteriu durata tulburărilor și modificînd clasificarea lui Klemperer, Wollheim și Moeller (45) recomandă o împărțire a hipotensiunii arteriale care ar fi potrivită practicii medicale (tabelul II).

Tabelul II

Clasificarea hipotensiunilor arteriale
(după Wollheim și Moeller, 1960)

I. *Hipotensiuni cronice:*

1. Hipotensiunea constituțională (esențială)
2. Hipotensiunile simptomatice:
   a) în boli organice ale inimii și vaselor (stenoza mitrală, stenoza aortică, miocardita, pericardita, arterioscleroza generalizată)
   b) în boli pulmonare (astm bronșic, emfizem, fibroză pulmonară, tuberculoză)
   c) în boli endocrine (boala Addison, insuficiență hipofizară, insuficiența corticosuprarenală, hipotireoza)

II. *Hipotensiuni pasagere-episodice:*

1. în boli infecțioase
2. în tulburări metabolice
3. în intoxicații
4. tulburări circulatorii de reglare ortostatică
5. prăbușiri ale tensiunii arteriale reflexe (exemplu: sindromul sinusului carotidian)
6. sincope vagovasale (colaps vasomotor emoțional)

Clasificarea lui Kuhlmann și Siegenthaler (tabelul III) pornește de la cauza hipotensiunii arteriale, a cărei descoperire prezintă, desigur, importanță pentru prognostic și tratament.

În general, se deosebesc următoarele forme clinice de hipotensiune arterială:

1) esențială (primară, idiopatică), expresia unei tulburări circulatorii de reglare, pe fond constituțional;

2) secundară (simptomatică), urmare a unor tulburări cardiovasculare, endocrine, neurogene identificabile;

3) ortostatică, care apare numai la trecerea în poziție verticală. Delius separă în această ultimă formă două aspecte: o „tulburare de re-

Scanned with OKEN Scanner

Tabelul III

Clasificarea etiologică a hipotensiunii arteriale
(după U. Kuhlmann şi Siegenthaler, 1975, modificat)

1. *Primară sau esenţială*
2. *Secundară (simptomatică):*
   a) Hipotensiuni endocrine:
      Insuficienţă corticosuprarenală (boala Addison)
      Insuficienţă hipofizară anterioară (boala Simmonds)
      Hipotireoza
      Sindromul adrenogenital
      Hiperparatiroidism
      Feocromocitom
      Sindrom Bartter
   b) Hipotensiuni cardiovasculare:
      — acute — şocul cardiogen, sindromul Morgagni-Adams-Stokes, sindromul sinusului carotidian, sindromul vasovagal, pericardita exsudativă etc. (a se vedea şi „Şocul cardiogen" şi „Aritmiile cardiace")
      — cronice — stenoza aortică, stenoza mitrală, sindromul arcului aortic, pericardita constrictivă
   c) Hipotensiuni neurogene (hipotensiunea de poziţie, posturală):
      Idiopatică (sindromul Shy-Drager, sindromul Bradbury-Eggleston, disautonomia familială Riley-Day)
      Neuropatia autonomă diabetică sau alcoolică
      Scleroza multiplă, scleroza laterală amiotrofică
      Tabesul dorsal
      Siringomielia
      Boala Wernicke
      Varice voluminoase
   d) Hipotensiuni infecţios-toxice
   e) Hipotensiuni hipovolemice — deshidratare cronică, hipoalbuminemie, anemie severă
   f) Hipotensiuni condiţionate terapeutic:
      — chirurgical: simpatectomie dorsolombară tip Smithwick
      — medicamentos: antihipertensive, simpaticolitice, fenotiazine, tranchilizante, sedative, antidepresive triciclice, L-Dopa etc.

glare hiperdiastolică", cu scăderea TA sistolice şi creşterea TA diastolice, accelerarea pulsului şi scăderea volumului sistolic, şi o „tulburare de reglare hipodiastolică", cu o scădere atît a TA sistolice, cît şi a TA diastolice şi o uşoară creştere a frecvenţei cardiace. Se mai numeşte hipotensiune posturală sau sindromul ortostazei.

FIZIOPATOLOGIE

În general, mecanismul principal patogenic rezidă în scăderea debitului cardiac şi/sau micşorarea rezistenţei în sistemul vascular (11).

Pentru orientare, se vor schiţa, succint, explicaţiile atribuite factorilor contributivi la producerea hipotensiunii arteriale, în diferitele sale forme etiologice, unele din explicaţii oferind doar ipoteze. Accentul va fi pus, pe hipotensiunile secundare.

A. Hipotensiuni cardiovasculare

— Stenoza aortică, stenoza mitrală: adaptare deficientă circulatorie în ortostatism, prin scăderea volumului bătaie.

Scanned with OKEN Scanner

— Insuficiența ventriculară stîngă (de origine miocardică): creșterea volumului sanguin central.

— Stenoza carotidiană, sindromul arcului aortic, furtul subclaviei: scăderea presiunii de perfuzie cerebrală.

— Sindromul sinusului carotidian hipersensibil, atacuri Morgagni-Adams-Stokes: ischemie cerebrală prin scăderea frecvenței cardiace (sau oprire cardiacă).

— Sindromul venei cave inferioare la gravide: împiedicarea reîntoarcerii venoase, prin compresiunea venei cave inferioare în decubit dorsal, de către uterul mărit.

— Hipotensiunea arterială prin tuse, rîs, defecație grea sau pericardită lichidiană: acumularea sîngelui în exces la extremitățile inferioare, prin împiedicarea reîntoarcerii venoase, datorită creșterii presiunii intratoracale, intraabdominale sau intrapericardice.

B. Hipotensiuni endocrine (22)

— Boala Addison (insuficiența corticosuprarenală cronică): pierdere de sodiu și apă (lipsă de aldosteron) și micșorarea acțiunii vasoconstrictive a noradrenalinei (lipsa glucocorticoizilor).

— Panhipopituitarism (lipsă de ACTH și TSH): probabil prin scăderea debitului cardiac (hipotireoză secundară).

— Hipotireoză: scăderea debitului cardiac și volumului sanguin.

— Feocromocitom cu hipotensiune ortostatică: a) lipsa secreției de noradrenalină la ridicarea în picioare și extravazarea plasmei după paroxismul tensional (hipertonia sfincterelor postcapilare); b) incapacitatea unei noi creșteri de noradrenalină în ortostatism (față de marea cantitate produsă deja de tumora cromafină), pentru a excita alfa-receptorii și a declanșa o vasoconstricție adecvată (L. de Gennes, citat de 22).

— Carențe enzimatice (din sindromul adrenogenital): reducerea secreției de gluco/mineralocorticoizi — cu sindromul lipsei de sare, hipovolemie și hipokaliemie — și creșterea androgenilor.

— Hiperparatiroidism: scăderea volumului intravascular prin poliurie (hipercalciurie).

— Sindromul Bartter: prostaglandinism primar (PGE_2), însoțit de stimularea sistemului renină-angiotensină (hiperaldosteronism) și a sistemului kalikreină-kinină, cu rezistență vasculară față de adrenalină, noradrenalină și angiotensină II (vasodilatație); s-ar asocia, probabil, și o pierdere primară de sare.

C. Hipotensiuni neurogene

— Hipotensiunea ortostatică (posturală) primitivă tip Bradbury-Eggleston sau sindromul Shy-Drager: lipsa/reducerea reacției simpatico-adrenergice (vasoconstrictorii) în ortostatism (catecolaminele plasmatice nu cresc în ortostatism) și mai puțin evident tulburarea sistemului vagal cardiomoderator; sistemul renină-angiotensină-aldosteron ar fi normal (Ninet) (28).

— Sindromul Riley-Day (disautonomia familială), cu gravă ortostază mergînd pînă la sincope: disfuncție ereditară a sistemului nervos vegetativ, cu tulburări severe, în special în sinteza catecolaminelor.

— Boli neurologice: neuropatia diabetică, neuroencefalopatia alcoolică, tabesul dorsal, boala Parkinson, siringomielia, sindromul Guillain-

Scanned with OKEN Scanner

Barré, simpatectomie, agresiuni cerebrale multiple, secţiuni înalte ale măduvei, toate realizînd hipotensiune prin lipsa reflexelor circulatorii/autonome simpatice.

— Medicamente: blocante postganglionare, antihipertensive (alfa-simpaticolitice, ca de exemplu prazosin, clonidină), IMAO, vasodilatatoare: influenţarea depozitării, eliberării catecolaminelor, la nivel central sau periferic, cît şi a transmiterii influxului simpatic.

— Reacţia vagovasală (leşin): dereglare vegetativă, cu activarea centrală a fibrelor vasodilatatorii simpatice, concomitent cu creşterea tonusului vagal; consecutiv, scade rezistenţa vasculară periferică, scade volumul bătaie (dilatarea venelor, micşorarea reîntoarcerea venoasă la inima dreaptă), reflexul Bezold-Jarisch este împiedicat.

Tabelul IV rezumă valorile hemodinamice în unele forme secundare de hipotensiune.

Tabelul IV

Valori hemodinamice în hipotensiuni de etiologie diferită
(după W. Siegenthaler şi U. Veragut, 1970)

Boli	Tensiunea arterială (mm Hg)			Indice cardiac (l/min/m²)	Indice vol. sist. (ml/m²)	Indice rezistenţă (dyne sec/cm⁻⁵/m²)
	sistolică	diastolică	medie			
Valori normale n=10	108 (98—120)	71 (53—85)	86 (72—98)	3,6 (3,1—4,0)	44 (32—49)	1 910 (1 740—2 060)
Hipotireoză n=4	95 (90—100)	66 (60—74)	76 (70—84)	1,9 (1,6—2,3)	31 (26—38)	3 165 (2 780—3 600)
Stenoză mitrală n=5	101 (95—105)	67 (60—72)	81 (73—88)	3,0 (2,2—3,8)	37 (27—54)	2 240 (1 730—2 940)
Stenoza aortică n=4	99 (92—105)	68 (63—70)	83 (75—89)	3,4 (2,7—4,1)	45 (42—46)	1 990 (1 630—2 250)

n=număr cazuri
( ) distribuţia valorilor

PATOGENIE

În condiţii fiziologice, la trecerea din poziţia orizontală la cea verticală, sub influenţa gravitaţiei, aproximativ 600 ml sînge se deplasează spre părţile declive ale corpului (14, 43). Echilibrul hemodinamic astfel tulburat durează foarte puţin, intervenind imediat, la cîteva secunde, o serie de mecanisme compensatorii: a) vasoconstricţie reflexă arteriolară, condusă prin baroreceptorii din sinusul carotidian şi arcul aortic, expresie a unei hiperactivităţi simpatice; b) venoconstricţie produsă prin creşterea tonusului venomotor; c) factori mecanici: accelerarea inimii; intervenţia pompei musculare periferice de la membrele inferioare, ca şi a sistemului valvular venos; scăderea presiunii intratoracice, cu facilitarea golirii rezervorului sanguin intratoracal. Toate acestea favorizează reîntoarcerea venoasă la inima dreaptă. Din punct de vedere umoral, nivelul ca-

Scanned with OKEN Scanner

tecolaminelor plasmatice crește în ortostatism (de exemplu al noradrenalinei aproximativ de două ori).

În mod normal, cu ajutorul tuturor acestor mecanisme, la trecerea în ortostatism, tensiunea arterială se menține la un nivel foarte puțin diferit celuia din poziția culcată: TA sistolică nu se modifică semnificativ, TA diastolică crește foarte puțin (circa 10—15% din valorile inițiale), iar frecvența cardiacă se accelerează cu cel mult 15 bătăi pe minut. Apoi, pe toată durata poziției ortostatice, tensiunea arterială și frecvența cardiacă rămîn constante.

Absența sau răspunsul inadecvat al acestor mecanisme compensatorii, autonome și umorale (în special reflexele vasopresorii) duc la o adaptare circulatorie defectuoasă și explică tulburările ce caracterizează hipotensiunea ortostatică: scăderea bruscă a presiunii arteriale, acumularea de sînge în venele membrelor inferioare, scăderea debitului cardiac și a celui cerebral, ducînd uneori la sincopă.

Cryer, în 1988 (6), identifică trei mecanisme patogenice: 1. contracția, absolută sau relativă, a volumului intravascular; 2. rezistența la acțiunile cardiovasculare ale noradrenalinei; 3. defect, aferent sau eferent, al arcului reflex nervos simpatic. Pornind de la aceste considerente, autorul alcătuiește o clasificare fiziopatologică a hipotensiunii posturale (tabelul V), ce deosebește două forme: 1. hiperadrenergică, caracterizată prin

Tabelul V

Clasificarea fiziopatologică a hipotensiunii posturale
(după P. E. Cryer, 1988)

I. *Hipotensiunea posturală hiperadrenergică*
- A. Contracția volumului intravascular
  1. hemoragie
  2. anemie cronică severă
  3. depleție de sodiu (și apă): deficiență în aldosteron, diuretice excesiv, boli gastrointestinale sau renale
  4. contracție relativă a volumlui: sarcina
- B. Rezistență la noradrenalina eliberată
  1. depleție de sodiu
  2. deficiență în glucocorticoizi
  3. sindrom Bartter
  4. medicamente vasodilatatoare: nitroglicerină, hidralazină și minoxidil, prazosin, bromocriptină, alți antagoniști alfa-adrenergici

II. *Hipotensiunea posturală hipoadrenergică*
- A. Secundară
  1. Leziuni cerebrale: accidente vasculare ce ating trunchiul cerebral, encefalopatii toxic/nutriționale, tulburări de mielinizare și degenerative, neoplasme, traume, infecții, antidepresive triciclice și fenotiazine
  2. Leziuni ale măduvei spinării: secțiune cervicală, leziune în masă (tumoră, abces), siringomielie, boli de sistem combinate, tabes dorsal
  3. Leziuni ale nervilor periferici: neuropatia adrenergică, diabetică, alcoolism, amiloidoză, porfirie, vincristină
- B. Primară
  1. disfuncție autonomă primară
     a. tip 1: hipotensiune ortostatică idiopatică
     b. tip 2: hipotensiune ortostatică idiopatică cu deficit neurologic (sindrom Shy-Drager)
  2. disautonomia familială (sindrom Riley-Day)

Scanned with OKEN Scanner

contracția volumului intravascular și răspuns exagerat la noradrenalină, și 2. hipoadrenergică, prin leziuni aferente și eferente ale arcului reflex nervos și răspuns șters sau nul la noradrenalină în ortostatism. În disfuncția autonomă primară este tulburat atît simpaticul, cît și parasimpaticul.

Merită a fi amintită și o clasificare a hipotensiunii arteriale ce pornește de la cauza primară predominantă fiziopatologică, ce stă la baza manifestărilor clinice: a) tensiunea arterială (micșorarea rezistenței vasculare); b) volumul fluxului sanguin (hipocirculație); c) volumul sanguin (hipovolemie) (44).

TABLOU CLINIC

Tabloul clinic este proteiform, adesea mimînd tulburări nevrotice.

Mai înainte de detalierea aspectelor clinice, va trebui să se diferențieze formele de hipotensiune arterială, care apar clar ca urmare a diferitelor boli (hipotensiuni *secundare*). În atare cazuri, simptomele/semnele fizice îndrumă relativ ușor spre diagnosticul etiologic.

Cînd nici o cauză plauzibilă nu apare evidentă pentru justificarea hipotensiunii arteriale, se va considera că hipotensiunea este *constituțională (esențială)*. În genere, este vorba de persoane tinere, de constituție astenică (putîndu-se întîlni, totuși, și la picnici sau atleți), cu semne de labilitate vegetativă (puls variabil, hiperhidroză, dermografism, tremurături ale extremităților, hiperexcitabilitate musculară), în sensul „distoniei neurovegetative" (termenul aparține lui Wickmann, 1934).

În sfîrșit, cînd tulburările de reglare hipotonă apar în poziție verticală, se consideră că hipotensiunea este *ortostatică (posturală* sau de *poziție*), de obicei episodică, mai rar permanentă.

Simptomele cele mai tipice, întîlnite adeseori și comune diferitelor forme clinice de hipotensiune arterială, sînt (38): ameteli, tulburări de vedere (puncte negre, ceață sau musculițe în fața ochilor), oboseală de durată (o astenie neexplicată poate constitui „masca" unei hipotensiuni), cefalee, parestezii la mîini și la picioare, palpitații, paloarea feței (mai ales la copii). Suma tulburărilor subiective și obiective ale oricărei forme de hipotensiune este denumită de autorii germeni drept „complex de simptome hipoton" — termen recomandat de Martini și Pierach, în 1926 (11, 13, 19).

Astenia prezintă uneori un anumit orar, fie la trezire dimineața, fie spre ora prînzului, pacientul obosind repede și manifestînd nevoia de a se odihni.

În genere (2, 23, 30, 38), simptomatologia hipotensiunii arteriale exprimă anumite manifestări de irigație deficientă în variate organe, primordială fiind ischemia cerebrală (21): ameteli, tendința la cădere, tulburări senzoriale vizuale sau auditive, cefalee prelungită, indispoziție, neliniște, iritabilitate exagerată, tulburări ale somnului (somnolență), scăderea capacității de concentrare sau de memorie, nehotărîre în acțiuni, depresiune psihică, pierderea libido-ului. Se remarcă, că multe din aceste acuze sînt asemănătoare celor întîlnite la bolnavii nevrotici (Kerekjarte vorbește de „tulburări psihosomatice" în hipotensiunea arterială) (16), ceea ce în-

Scanned with OKEN Scanner

greuiază şi mai mult diagnosticul. Se impune deci, în faţa unor simptome necaracteristice, menţionate mai sus, ca medicul să se gîndească şi la o hipotensiune arterială.

Pe planul al doilea, apar simptome din partea inimii: tahicardie, palpitaţii, senzaţia lipsei de aer sau de opresiune precordială, dureri „pseudoanginoase".

Toate aceste manifestări clinice au tendinţa la recăderi.

În plus, sînt prezente şi numeroase acuze din partea altor aparate şi sisteme: greţuri, meteorism, eructaţii, tulburări de menstruaţie, impotenţă ş.a.

HIPOTENSIUNEA ORTOSTATICA

Apariţia ameţelilor, mergînd pînă la scurte pierderi de cunoştinţă, a tulburărilor vizuale şi auditive, a cefaleei la ridicatul în picioare (schimbarea de poziţie), caracterizează hipotensiunea ortostatică, confirmată prin scăderea bruscă şi importantă cu cel puţin 30 mm Hg pentru TA sistolică, dar şi a TA diastolice. De aceea, la cazurile suspectate de hipotensiune ortostatică — sau, preferabil, de rutină — se va măsura TA şi în picioare. Nu este suficientă o singură măsurare a TA, fiind necesară măsurarea sa mai multe zile la rînd. Pe lîngă măsurarea TA se va urmări comportarea frecvenţei cardiace (3, 9, 32, 42, 43). Senzaţia de cald sau frig, căscatul, greutatea epigastrică, tulburările de vedere, semnalează pacientului o apropiată pierdere a cunoştinţei.

În prezenţa unei hipotensiuni ortostatice, se va căuta o eventuală cauză pentru hipotensiunea ortostatică „secundară" (tabelul VI). Dintre cele mai comune amintim: neuropatia autonomă diabetică, neuropatia alcoolică, varicele voluminoase, medicamentele (ganglioplegice, antihiperten-

Tabelul VI

Clasificarea etiologică a hipotensiunii arteriale ortostatice
(după B. E. Sobel şi R. Roberts, 1984)

1. Forma idiopatică cronică:
   sindrom Shy-Drager
   sindrom Bradbury-Eggleston
2. Forma secundară cronică: boli neurologice de origine centrală sau periferică, cu atingerea sistemului nervos autonom (neuropatia diabetică sau alcoolică, scleroza multiplă, tabesul dorsal, siringomielia, boala Parkinson, boala Wernicke, uremia, anemia pernicioasă)
3. Medicamente: antihipertensive ce influenţează depozitele sau eliberarea catecolaminelor, tranchilizante, antidepresive, vasodilatatoare, nitroglicerina şi nitraţii etc.
4. Decondiţionare cardiovasculară: boli grave sau infecţioase care au necesitat repaus prelungit la pat
5. Boli venoase: varice voluminoase
6. Hipotensiunea de decubit („supine hypotension") la gravide
7. Simpatectomie chirurgicală (tip Smithwick)
8. Infiltraţia pereţilor vaselor (cu amiloid)

Scanned with OKEN Scanner

sive ca guanetidina, clonidina, prazosin; nitroglicerina și nitrații; unele neuroleptice și tranchilizante, diuretice în exces ș.a.), unele boli neurologice (tabes, siringomielie, boala Wernicke etc.) sau endocrinologice (boala Addison, boala Simmonds, hipotireoza etc.).

Pentru o cauză definită pledează — în afara anamnezei — unele semne fizice, obținute chiar la examenul general, cum ar fi:

— insuficiența corticosuprarenaliană cronică (boala Addison): pigmentarea cafenie a pielii (la pliurile cutanate, locuri de compresiune, mamelon) și mucoaselor;

— panhipopituitarism (boala Simmonds): paloare ca ceara, „de alabastru", lipsa pilozității secundare;

— hipotireoza: piele uscată, voce răgușită, facies lipsit de mimică.

Semnele fizice specifice bolii respective și comportarea anumitor teste biologice confirmă diagnosticul.

În lipsa oricărei cauze, se vor lua în considerare acele cazuri rare de hipotensiune ortostatică cronică „idiopatică", reprezentate prin două forme clinice în boli degenerative ale sistemului nervos, cu leziuni predominante în tractul intermediolateral, nucleul dorsal al vagului și ganglionii simpatici (18, 20, 28, 34, 36):

— sindromul Shy-Drager (descris în 1960), în care se asociază hipotensiunii ortostatice semne neurologice centrale, extrapiramidale sau multiple;

— sindromul Bradbury-Egglesten (descris în 1925), în care domină un sindrom disautonomic.

Datele fiziopatologice dovedesc o atingere a celor două ramuri ale arcului baroreflex; cel vasoconstrictor simpatic în primul rînd, dar și cel cardiomoderator vagal (28). Tulburările posturale trebuie legate de incapacitatea în ortostatism, a eliberării de catecolamine din rezervele bazale (altfel normale).

Friedberg (9) menționează o triadă caracteristică alcătuită din hipotensiune ortostatică — mergînd pînă la sincopă —, anhidroză și impotență sexuală, simptome ce apar în special la bărbați între 40 și 70 ani, predilect în anumite perioade ale zilei. Pentru diagnostic ar fi suficient prezența a două simptome din triadă (37).

Trebuie amintit de asemenea sindromul Riley-Day (disautonomia familială), cu caracter ereditar autosomal recesiv, întîlnit mai ales la evrei askhenazi. El se manifestă încă din prima copilărie și constă într-o hipotensiune ortostatică severă, tulburări în secreția lacrimală, secreție mărită de salivă și sudoare, hipoanalgezie, febră, tulburări în coordonarea mișcărilor (ale reflexelor tendinoase profunde ș.a.). (33).

Se impun unele remarci asupra cîtorva împrejurări mai curente de apariție a unei hipotensiuni ortostatice. Printre manifestările *neuropatiei autonome diabetice*, hipotensiunea ortostatică este obișnuită, dar trecută adesea cu vederea (1). Explicația hipotensiunii rezidă în: a) prezența leziunilor degenerative ale filetelor sompatice aferente (un fel de „autodenervare" simpatică) și consecutiv dispariția reflexelor circulatorii; b) lezarea aparatului juxtaglomerular și reducerea secreției de renină în ortostatism (cum se produce normal); c) ipotetica lezare a nervului vag — Friedman și Freiberg (citați de 24). *Bătrînii* între 65 și 74 ani fac o cădere, de 20 mm Hg și peste a TA sistolice în picioare în circa 15%, iar

Scanned with OKEN Scanner

cei peste 75 ani în 25% cazuri (5). Dacă nu există o tulburare a sistemului nervos autonom (rar sindrom Shy-Drager), medicația administrată (tiazide, antidepresive ciclice ca imipramin sau amitriptilin, benzodiazepine, fenotiazine, levodopa (5) este cel mai des cauza. Cînd TA sistolică scade doar la 120 mm Hg sau sub această valoare, circulația cerebrală suferă deja, la bătrîni putîndu-se ajunge chiar la sincopă. Tulburarea este nu rareori, considerată eronat ca „insuficiență circulatorie vertebrobazilară", în lipsa unei atente anamneze (apariția la ridicat de pe scaun sau pat) și a măsurării TA în ortostatism. *Cardiopatii* cu stenoză aortică sau mitrală, cu pericardită cronică, coronarienii tratați cu nitrați, cei ce primesc antihipertensive pot prezenta o hipotensiune ortostatică. Nu este excepțional *feocromocitomul* însoțit de hipotensiune ortostatică (noi am întîlnit o atare situație în 6 cazuri din 34 observații personale, verificate histopatologic). În sfîrșit, *sindromul sinusului carotidian*, forma cardioinhibitorie în primul rînd, trebuie luat în considerație chiar și sub vîrsta de 60 ani (10).

Informații utile în interpretarea tulburărilor de reglare circulatorie ortostatică pot aduce, efectuarea unor *probe* ce urmăresc comportarea TA și a pulsului, în clino- și ortostatism. Dintre acestea, *testul Schellong și Lüderitz* (1954) (8, 13, 20, 23, 26, 30, 38, 39, 40, 41) se bucură, în special de o apreciere bună. El constă în măsurarea TA mai întîi culcat, pînă la obținerea unor valori constante, iar după ridicarea în picioare, din minut în minut, timp de 10 minute (spre a evita efortul subiectului la ridicat se poate folosi o masă Kipp). Pentru măsurarea TA se utilizează metoda auscultatorie, iar frecvența cardiacă, pentru o mai mare exactitate, se calculează după înscrierea ECG. Se consideră (fig. 1):

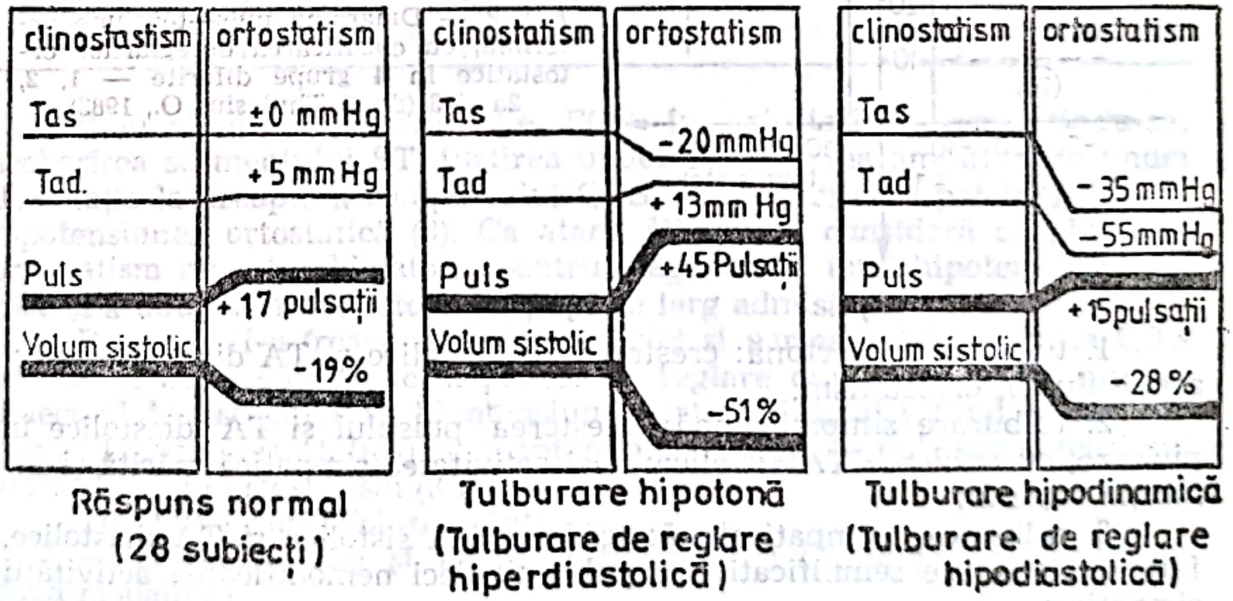


Fig. 1 — Tulburări de reglare ortostatică (după Schellong, din Siegenthaler W. și Veragut U., 1970).

— răspuns normal: creștere ușoară, nemodificare sau scădere cu pînă la 10 mm Hg a TA sistolice, TA diastolică nu se modifică sau crește cu cel mult 5 mm Hg, în timp ce frecvența pulsului crește cu 15 pulsații pe minute (între 10 și 20);

— tulburare (forma) hipotonă sau simpaticotonă: TA sistolică scade, TA diastolică scade foarte puțin sau chiar crește ușor, pulsul se accelerează net (volumul sistolic scade mult);

— tulburare (forma) hipodinamică: scădere importantă atît a TA sistolice și TA diastolice, concomitent cu accelerarea ușoară a frecvenței pulsului (volumul sistolic scade mai puțin ca în precedenta formă).

Forma hipotonă, după Schellong, corespunde, conform terminologiei lui Delius, „tulburării de reglare hiperdiastolică", în care s-ar produce acumularea sîngelui în vasele periferice dilatate, în special plexul venos subpapilar (35). Forma hipodinamică, după Schellong, denumită și „hipotensiune de poziție" sau insuficiență autonom-nervoasă, corespunde cu „tulburarea de reglare hipodiastolică" (Delius) și ar avea ca mecanism patogenic lipsa reacției de vasoconstricție arteriolară în ortostatism, prin lipsa activării simpatice (hipotonie asimpaticotonă).

În scopul diferențierii tulburărilor de reglare circulatorie, Thulesius (39, 40, 41) urmărește TA și pulsul, mai întîi în clinostatism și apoi, timp de 7 min, în ortostatism, recomandînd înscrierea acestor date într-un sistem simplu de coordonate: pe abscisă sînt dispuse variațiile ortostatice ale TA sistolice, iar pe ordonată variațiile ortostatice ale pulsului. Pe baza acestei diagrame, Thulesius deosebește patru tipuri de dereglări (fig. 2):

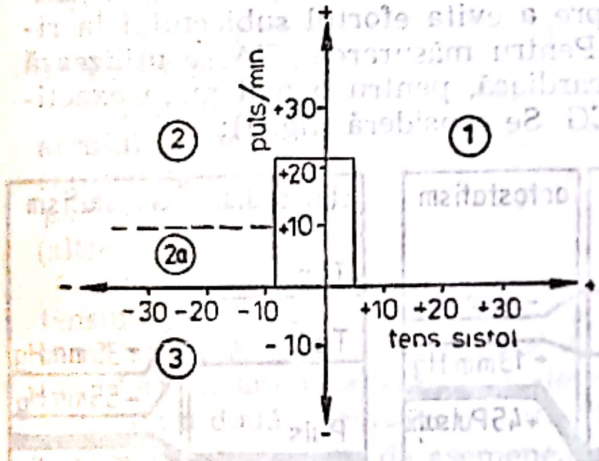


Fig. 2 — Diagrama puls—tensiune arterială, cu clasificarea dereglărilor ortostatice în 4 grupe diferite — 1, 2, 2a și 3 (după Thulesius O., 1983).

1. tulburare hipertonă: creșterea TA sistolice și TA diastolice, ca și a pulsului în ortostatism;

2. tulburare simpaticotonă: creșterea pulsului și TA diastolice în picioare, cu scăderea TA sistolice; deci activitatea simpatică mărită și inhibiția vagului;

3. tulburare asimpaticotonă: scăderea TA sistolice și TA diastolice, fără o accelerare semnificativă a pulsului; deci nemodificarea activității simpatice;

4. tulburarea vasovagală — scăderea TA sistolice și TA diastolice, cu bradicardie; deci lipsa activității simpatice+vagotonie.

Thulesius ignoră în sistemul său de coordonate TA diferențială, pe care Rau (31) o introduce în analiza sa.

În tabelul VII sînt redate terminologia tulburărilor de reglare circulatorie folosită de diverși autori (31).

König (19) estimează ca insuficientă monitorizarea TA și a frecvenței cardiace, recomandînd și investigarea radiologică a cordului, culcat și în picioare, autorul admițînd existența, în unele tulburări de reglare circulatorie și a unor modificări ale inimii (mărime și formă) în ortostatism.

Tabelul VII

Terminologia tulburărilor de reglare circulatorie

Autori/anul	TA sist. = / TA diast. ↑ / Puls ↑	TA sist. ↓ / TA diast. ↓ / Puls =	TA sist. ↑ / TA diast. ↑ / Puls ↑	TA sist. ↓ / TA diast. ↓ / Puls ↓
Schellong 1954	hipotonă	hipodinamică		
Delius 1964	hiperdiastolică	hipodiastolică		
Thulesius 1972	simpaticotonă	asimpaticotonă	hipertonă	
Gorlin 1962		neurogenă	hipercinetică hipersimpaticotonă/hiperdinamică	vasovagală

S-au studiat și modificările ECG în ortostatism, constatîndu-se: scoborîrea segmentului ST, turtirea undei T, creșterea amplitudinii undei T, rotația la dreapta a complexului QRS, modificări care pot însă lipsi în hipotensiunea ortostatică (3). Ca atare, Böhm (2) consideră că „ECG în ortostatism nu este obligatorie pentru diagnosticul unei hipotensiuni cronice și a unui sindrom ortostatic", opinie larg admisă (12).

Partea a II-a (reacția la efortul fizic) și partea a III-a (durata QRS înainte și după efort fizic) a probei de reglare după Schellong nu fac obiect al investigației în hipotensiunea ortostatică, aici fiind utilă doar partea I (proba ortostatică) de adaptare a circulației — pulsului și tensiunii arteriale — în ortostatism (8 bis).

Teste mai puțin folosite sînt:

— *Testul Barbey și Brecht („Hock-test")* (2) se poate efectua în două modalități:

1) una simplificată — după 3 minute de clinostatism, subiectul ia o poziție pe vine, tot 3 minute, după care se ridică brusc; se apreciază: a) o reglare circulatorie bună cînd frecvența cardiacă culcat este egală cu cea pe vine, însoțindu-se, la ridicare în primul minut, de o creștere cu 10—30 pulsații pe minut; b) o tulburare de reglare ortostatică precoce se caracterizează prin creșterea frecvenței cardiace pe vine, cu cel mult 10 pulsații pe minut;

2) înregistrarea continuă a sfigmogramei arterei temporale (12 bis), folosind un captor piezoelectric în infraroșii. Înălțimea undei dicrote, raportată la înălțimea totală a amplitudinii pulsului, se denumește „înălțime procentuală a dicrotismului" (fig. 3), iar modificarea înălțimii undei dicrote în ortostatism, „cîtul dicrotismului". Pentru întărirea efortului ortostatic, pacientul va lua, înaintea ridicării în picioare, o poziție pe vine,

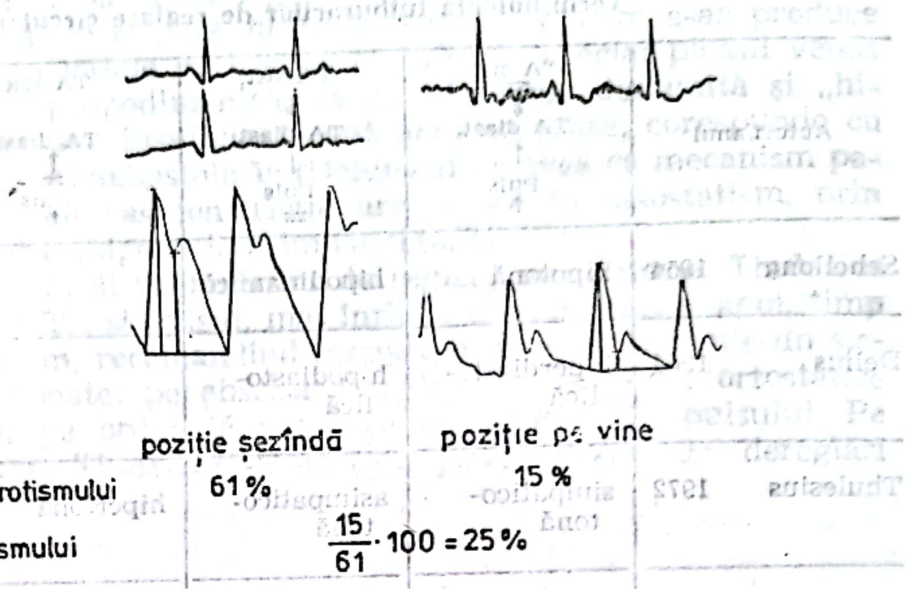


Fig. 3 — „Hocktest" după Barbey. Sus: electrocardiograma; jos: sfigmograma temporală (după Heinrich F., 1975).

de cel puțin 30 secunde ceea ce duce la împiedicarea circulației în arterele femurală și poplitee cu ischemie pasageră și hiperemie reactivă ulterioară, care amplifică aportul sanguin la coapse. Se va suspecta o tulburare de reglare ortostatică precoce, un „cît al dicrotismului" sub 40%.

— *Proba Valsalva*: se consideră o tulburare de reglare, scăderea amplitudinii presiunii arteriale, cu peste 15 mm Hg; uneori, la sfîrșitul efortului de prestare, poate apărea o nouă scădere a presiunii arteriale ce poate fi atît de profundă, încît poate declanșa o sincopă (2).

Toate aceste probe cer cooperarea corectă a subiecților și executarea cu respectarea strictă a recomandărilor date de autori (19). În sfîrșit, interpretarea rezultatelor — chiar și a testului Schellong — trebuie făcută critic, avînd în vedere posibilitatea frecventă a unor teste fals negative sau fals pozitive (17).

DIAGNOSTICUL DIFERENȚIAL

Tabelul VIII (după 27) rezumă principalele elemente ale diagnosticului diferențial în HTA ortostatică. În statistica lui Wayne (citat de 31), ce însumează 510 pacienți cu sincope, tulburările hipotone de reglare ortostatică ocupă locul doi (după sincopa vagovasală), reprezentînd 5,4%.

În anumite situații hipotensiunea constituie și un *factor de risc*. Gravidele cu hipotensiune prezintă mai des în anamneză avorturi, creșterea fătului este încetinită, iar frecvența malformațiilor și mortalitatea infan-

tilă perinatală sînt crescute semnificativ. Bătrînii cu hipotensiune suferă mai frecvent de atacuri cerebrale.

Bolnavii cu polineuropatii diabetice sau alcoolice, cei cu boală Parkinson, precum și cei tratați îndelungat cu neuroleptice, antidepresive triciclice, sedative și simpaticolitice prezintă adesea o disreglare ortostatică asimpaticotonă pronunțată care trebuie tratată.

Tabelul VIII

Diagnosticul diferențial în HTA ortostatică
(după J. Nick, F. Contramin și J. P. Marcantoni, 1969 — modificat)

Epilepsia
Sincopa de efort (din stenoza aortică)
Coma hipoglicemică
Ictus laringeu
Sindromul sinusului carotidian
Insuficiența vertebrobazilară
Sindromul furtului aortei („subclavian steal syndrom")
Sindromul crosei aortei (boala (Takayashu)
Sincopa vasovagală
Tulburări de ritm cardiac (boala nodului sinusal, sindrom WPW sau LGL cu tulburări paroxistice de ritm, blocuri etc.)
Feocromocitom — forma cu hipotensiune ortostatică
Nevroza astenică

TRATAMENT

Tratamentul se adresează numai subiecților hipotensivi care acuză simptome și prezintă semne fizice obiective („hipotensiune boală"). Hipotensivilor asimptomatici li se va explica că valorile lor joase sfigmomanometrice traduc doar o tulburare de reglare circulatorie (vegetativă), fără consecințe pentru viitorul sănătății lor. Ar fi o greșeală a-i considera pe acești subiecți ca bolnavi și a le prescrie imediat o medicație antihipotonă „ut fiat" („de compătimire" după Heide — 11).

Tratamentul se va diferenția în raport cu forma clinică a hipotensiunii: esențială (constituțională), secundară sau ortostatică.

Se deosebesc măsuri generale și medicație.

A. **Măsurile generale** sînt uneori suficiente singure și privesc întregul mod de viață, de la evitarea nicotinei și excesului de alcool, a suprasolicitărilor fizice și psihice, pînă la recomandări dietetice și diverse metode fizice.

Alimentația, caloric suficientă (cură de îngrășare la cei subponderali) este de dorit a fi bogată în sare (10—20 g/zi) și lichide. Experiența practică arată că ingerarea dimineața a unei cafele (1 linguriță pulbere conține 0,1 g cofeină) sau a ceaiului natural, este utilă (3). Practicarea educației fizice și a unor sporturi ușoare, dar nu de performanță, ca și unele proceduri fizicale (dușuri alternante, masaje cu peria, cură Kneipp) constituie măsuri utile, contribuind la așa-numitul „antrenament" al sis-

Scanned with OKEN Scanner

temului vascular (12). Sedentarismul (statul îndelungat în pat), băile fierbinți. (Sauna, de aburi) sau acid carbonic, sînt contraindicate (produc vasodilatație periferică).

Pentru cei cu hipotensiune ortostatică se indică ridicatul încet (primele secunde la marginea patului), nu brusc, și în caz de varice voluminoase, ciorapi elastici sau bandaje (eventual cură chirurgicală a varicelor); pentru cazurile cu perete abdominal slăbit: corset sau bandaj abdominal. În cazurile severe de hipotensiune posturală (idiopatică) s-a propus îmbrăcăminte specială presurizată („antigravity suit"). În prezența unei sincope ortostatice, culcatul imediat, cu capul în poziție declivă, este prima măsură de luat.

B. **Medicația** se va administra numai cînd măsurile generale nu au dat rezultate, în raport cu severitatea tulburărilor subiective și, de dorit, pe perioade limitate de timp, folosirea sa fiind indicată în forma constituțională cronică (esențială) și în forma ortostatică; în hipertensiunea secundară se va aplica o medicație specifică, în raport cu boala de bază. În general, medicația trebuie socotită ca un adjuvant al terapiei generale, pentru trecerea, de exemplu, a unor perioade critice (convalescență după o boală infecțioasă grea sau care a obligat un repaus prelungit la pat) sau în sindromul ortostazei.

Trei grupe de medicamente sînt mai mult folosite (3, 4, 7, 25, 41): dihidroergotamina, simpaticomimeticele și mineralocorticoizii. În sens larg, aceste medicamente măresc reîntoarcerea sîngelui la inimă sau cresc tonusul vascular periferic, în special rezistența arteriolară.

— Dihidroergotamina — alcaloid din grupa ergolinei — intervine printr-o acțiune tonificantă asupra venelor (aflux venos mărit, deci volum bătaie crescut) (7, 41) și o acțiune nervoasă centrală, ce contribuie la stabilizarea fluctuației tensionale în picioare (hipotensiune ortostatică). În hipotensiunea asimpaticotonă (din boli neurologice) produce și o vasoconstricție arteriolară, crescînd rezistența periferică (41). Constricția venoasă mărește volumul sanguin circulant, acționînd ca o „perfuzie nesîngerîndă" și crescînd întoarcerea venoasă spre inimă duce la o creștere a presiunii diastolice și medii arteriale.

— Simpaticomimeticele stimulează în special alfa-receptorii și parțial, beta-receptorii. Au, în genere, o durată scurtă de acțiune (se preferă formele retard) și o resorbție variabilă (inactivare în ficat și la trecerea intestinală); pot produce tahicardie și se vor folosi doar la persoane cu o frecvență cardiacă normală (27, 41); sînt contraindicate la cei cu arteriopatii obliterante, glaucom sau hipertrofie de prostată (29).

— Mineralocorticoizii măresc volumul plasmatic, prin retenție de sodiu și, subsecvent, volumul sistolic și debitul cardiac (27, 29, 41); secundar , pot crește și rezistența vasculară periferică. Aportul mărit de sare (15—20 g/zi) potențează acțiunea mineralocorticoizilor. Este necesar controlul periodic al potasemiei și al greutății. Mineralocorticoizii pot provoca edeme precoce, la pleoape dimineața, expresia hiperhidratării, ceea ce impune reducerea dozei. După 2—3 luni de tratament eficace se poate opri treptat (3). Sînt contraindicați în insuficiența cardiacă (41), stări edematoase (7), ulcer gastric și duodenal.

Scanned with OKEN Scanner

Principalele date de posologie şi efectele secundare sînt consemnate în tabelul IX. Dozele se referă la persoane adulte, iar administrarea este *per os*.

O importanţă majoră are înlăturarea medicamentelor ce pot induce sau favoriza hipotensiunea ortostatică, în special la vîrstnici, cei cu boala Parkinson, diabetici, alcoolici etc.

Tabelul IX

Antihipotensivele — posologie şi efecte secundare
(după O. Thulesius, 1983; A. Distler, 1984)

Grupa	Denumire chimică	Patent	Doza zilnică medie	Efecte secundare
1. Alcaloizi din *secale cornutum*	Dihidroergotamin metansulfonat	Dihydergot retard Tonopres	10—15 mg	greţuri (în doze mari)
2. Simpaticomimetice (sintetice)	Etilefrina	Effortil depôt, sol. retard	25—50 mg	palpitaţii, presiune în cap, transpiraţii, tremurături
	Norfenefrin	Novadral (retard forte)	30—45 mg 90—135 mg	idem
	Octopamin	Norphen retard	150—450 mg	idem
	Midodrin	Gutron	5—10 mg	răceală periferică, piele de găină
	Amezinium	Regulton	10—30 mg	palpitaţii, greţuri, constipaţie, presiune în cap
3. Mineralocorticoizi	9-fluorohidrocortison (Fludrocortison)	Astonin-H Fludrocortison	0,2—0,4 mg — iniţial 0,1—0,2 mg — întreţinere	edeme, agravarea insuficienţei cardiace (contraindicat în asemenea cazuri)

În faza acută a infarctului de miocard, urmărindu-se reducerea mărimii leziunilor sau combaterea insuficienţei cardiace coexistente, există riscul hipotensiunii, prin administrare de diuretice sau vasodilatatoare (nitroglicerină). Atenţie la antihipertensive — dozarea drogului în raport cu tensiunea arterială diastolică în picioare.

Dihidroergotamina este medicamentul de elecţie în hipotensiunea ortostatică cu valori presionale normale sau ridicate în repaus. Dacă TA este scăzută şi în repaus, se administrează simpaticomimetice cu proprietăţi noradrenalinice (etilefrină) sau asocierea de etilefrină cu dihidroergotamină recomandată şi la bătrîni. În alegerea simpaticomimeticului se va avea în vedere frecvenţa pulsului în repaus. Cînd aceasta este crescută, se recomandă alfa-simpaticomimetice (Novadral, Norphen), iar cînd este scăzută sînt indicate simpaticomimetice cu acţiune $beta_1$ sau asocierea de etilefrină cu dihidroergotamină. Sindromul Shy-Drager nu are un

Scanned with OKEN Scanner

tratament eficace. Sînt menţionate unele rezultate (4, 18, 29, 37) cu indometacină, 75—150 mg/zi.

În hipotensiunea din neuropatia autonomă diabetică, tratamentul este cel obişnuit — în primul rînd al bolii de bază —, eventual simpaticomimetice retard, singure sau asociate cu fludrocortizon (1).

În hipotensiunea ce necesită medicaţie la gravide, se preferă datorită reacţiilor reduse, dihidroergotamina.

BIBLIOGRAFIE SELECTIVĂ

1. BĂCANU GH., LĂZĂRESCU DOINA, PINTEA RODICA — Neuropatia diabetică autonomă la nivelul aparatului cardiomuscular, în „Progrese în cardiologie" (red. C. I. Negoiţă), Edit. medicală, Bucureşti, 1987, 748.
2. BÖHM C. — Chronische Hypotension, în „Klinische Kardiologie" (red. G. Rieker), Edit. Springer, Berlin, 1975, 399.
3. BRANDENBURG R. O., FUSTER V., GIULIANI E. R., McGOON D. C. (Edit.) — Cardiology. Fundamentals and Practice. Year Book Medical Pub., Chicago, 1987.
4. BRAUNWALD E., WILLIAMS G. H. — Chronic Hypotension, în „Harrison's Principles of Internal Medicine" (red. Braunwald, Isselbacher, Petersdorf, Wilson, Martin şi Fauci), Edit. McGraw-Hill, New York, 1987, 156.
5. CRAID F. I. — Medicine in old age, în „Oxford Textbook of Medicine" (red. Weatherall, Ledingham, Warrell), Oxford University Press, 1984, 25, 3.
6. CRYER P. E. — Autonomic hypofunction, în „Cecil Textbook of Medicine", Edit. Saunders, Philadelphia, 1988, 1465.
7. DISTLER A. — Hypotonie, în „Internistische Therapie" (red. Wolff şi Weihrauch), Edit. Urban şi Schwarzenberg, München, 1984, 718.
8. DONAT K. — Inima şi circulaţia, în „Diagnosticul funcţional clinic" (red. E. Küchmeister), traducere, Edit. medicală, Bucureşti, 1973, 382.

8 bis. DONAT K. — Internist, 1973, 14, 491.

9. FRIEDBERG GH. — Postural syncope and chronic orthostatic hypotension, în „Diseases of the Heart" (red. Friedberg), Edit. Saunders, Philadelphia, 1966, 464.
10. GADERMANN E., HEINZ N., SAEGLER J. — Internist, 1973, 14, 502.
11. HEIDE M. — Med. Klinik, 1968, 63, 1432.
12. HEINRICH F. — Internist, 1973, 14, 525.

12 bis. HEINRICH F. — Hocktest nach Barbey, în „Untersuchungsmethoden und Funktionsprüfungen in der inneren Medizin" (red. Kühn şi Lasch), Edit. G. Thieme, Stuttgart, 1975, 124.

13. HUEP W. W., GERSMEYER E. F. — Med. Klinik, 1969, 64, 2009.
14. IMHOF P., GARNIER B. — Praxis, 1965, 54, 1458.
15. JONAS A. D. — Dtsch. med. Wschr., 1977, 102, 847.
16. KEREKJARTO M. v. — Internist, 1973, 14, 521.
17. KLEPZIG H., STEIM H. — Kreislaufstörungen mit zu niedriger Leistung, în „Innere Medizin — Heilmeyer" (red. Kühn şi Schirmeister), Edit. Springer, Berlin, 1982, 643.
18. KODRAN M. S., ITSKOVITZ H. D. — Lancet, 1978, I, 1011.
19. KÖNIG K. — Die hypotonen Regulationsstörungen, în „Herzkrankheiten" (red. Reindell şi Roskamm), Edit. Springer, Berlin, 1977, 522.
20. KUHLMANN N., SIEGENTHALER W. — Hypotonie, în „Differentialdiagnose innerer Krankheiten" (red. Hegglin), Edit. G. Thieme, Stuttgart, 1975, 367.
21. LANG E. — Internist, 1973, 14, 494.
22. LUTOMIRSKY C. — Praxis, 1969, 58, 791.

Scanned with OKEN Scanner

CAPITOLUL XXXVIII

HIPERTENSIUNEA PULMONARĂ

I. ZĂGREANU

Sistemul circulator este format din două subsisteme: ventriculul stîng atașat la marea circulație și ventriculul drept la mica circulație. Din acest punct de vedere mica circulație este îndeaproape dependentă de funcționarea celor doi ventriculi și de interconexiunile sale cu marea circulație. Pe de altă parte, mica circulație reprezintă o circulație regională, a plămînului, profund integrată principalei funcții, a acestuia — funcția respiratorie. Circulația pulmonară este un sistem de joasă presiune și poate suferi impactul unor boli cardiovasculare (ale cordului stîng, malformații cardiace congenitale, tromboembolism etc.) sau respiratorii, afectînd structura și/sau funcția plămînului. Afecțiuni din domenii atît de variate ale patologiei pot genera hipertensiune pulmonară (HTP), prin mecanisme fundamental diferite, dar care, în final, interesează morfofuncțional o verigă comună — vasele pulmonare. Astfel, HTP reprezintă un domeniu legitim al cardiologiei, dar și al pneumologiei sau medicinii interne, abordarea sa făcîndu-se clinic, paraclinic și conceptual prin unele mijloace specifice cardiologice, dar și prin multe altele necardiologice. Tratarea multidisciplinară a acestui domeniu implică un nivel integrativ, de definire și recunoaștere a sindromului de HTP în generalitatea sa, dar, în același timp, trebuie asigurată diferențierea etiopatogenică în specificitatea fiecărui tip de HTP în parte. Numai un asemenea demers permite elaborarea unui diagnostic, a unei terapeutici și a unui prognostic adecvat pentru boli de natură și severitate variată, dar care au ca element comun sindromul de HTP.

PARTICULARITĂȚI MORFOFUNCȚIONALE ALE CIRCULAȚIEI PULMONARE

Circulația pulmonară este constituită dintr-o vascularizație funcțională și una nutritivă. Vascularizația funcțională face legătura între ventriculul drept (VD) și cel stîng (VS) și este reprezentată de artera pulmonară (AP) cu ramificațiile sale, de capilarele alveolare și de venele pulmonare. Ea este legată în mod esențial de funcția respiratorie a plămînului și re-

prezintă sediul principalelor modificări structurale și funcționale caracterizînd HTP. Vascularizația nutritivă este reprezentată de arterele bronhice cu ramificații către sectorul lor capilar și venele bronhice. Ele distribuie sînge aortic oxigenat către arborele bronșic, țesutul pulmonar de susținere, septuri, *vasa vasorum* și *vasa nervorum*. Între cele două sisteme există numeroase interconexiuni, determinînd o circulație colaterală ce poate drena, în anumite condiții patologice, un flux de 20—30 de ori mai mare decît cel normal. Circulația limfatică interesează mai puțin problematica sindromului de HTP.

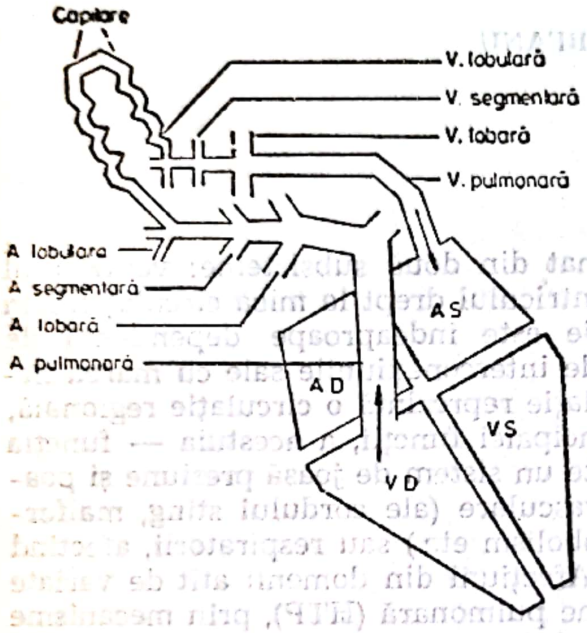


Fig. 1 — Schema circulației pulmonare (după M. Simu, 1978).

Trunchiul AP, emergent din VD la nivelul conului AP prezintă o structură care reflectă regimul presional scăzut specific circulației pulmonare. După naștere se produce o remaniere structurală a peretelui AP consecutiv reducerii marcate a valorilor presiunii în AP. Sindroamele de HTP, prezente la naștere prin malformații congenitale, mențin structura fetală a peretelui AP.

Arterele pulmonare se ramifică aproape paralel cu ramificațiile bronhice, deși numărul lor de diviziuni excede cu puțin pe cel al bronhiilor. Diferențiate structural în artere elastice, musculoase și arteriole, ele sînt, în general, caracterizate prin bogăția în fibre elastice și sărăcia în fibre musculare netede. Astfel, structurile elastice distincte sub forma limitantei interne și externe se mențin pînă la vasele cu diametru sub 100 μm. Arterele cu diametru între 1 000 și 100 μm situate la nivel lobular, sînt cele mai bogate în fibre musculare netede, constituind arterele pulmonare musculoase, dar tunica lor medie nu prezintă mai mult de 5% din diametrul global al vasului, reflectînd o slabă capacitate vasoconstrictivă (fig. 2). Ele sînt destinate mai mult unui reglaj local al perfuziei decît contribuției la realizarea unei rezistențe vasculare pulmonare active. Acest fapt este și mai evident la nivelul arteriolelor pulmonare care nu conțin între limitantele elastice decît un singur strat de fibre musculare

Scanned with OKEN Scanner

netede, adesea nedecelabil în microscopie optică (spre deosebire de arteriola sistemică adînc implicată în tonusul vascular periferic). Acinul pulmonar reprezintă o unitate funcțională bronhoarterială, ramificația arterelor și bronhiilor făcîndu-se aproape paralel pînă la acest nivel și realizînd o contiguitate remarcabilă între generațiile corespunzătoare de artere și bronhii, cu implicații în reglajul local ventilație-perfuzie. Arterele pulmonare sînt învelite pe tot parcursul lor de un manșon fibros conjunctiv care pleacă de la hil și se întreține distal cu întreaga rețea alveolară, realizînd un cuplaj morfofuncțional optim.

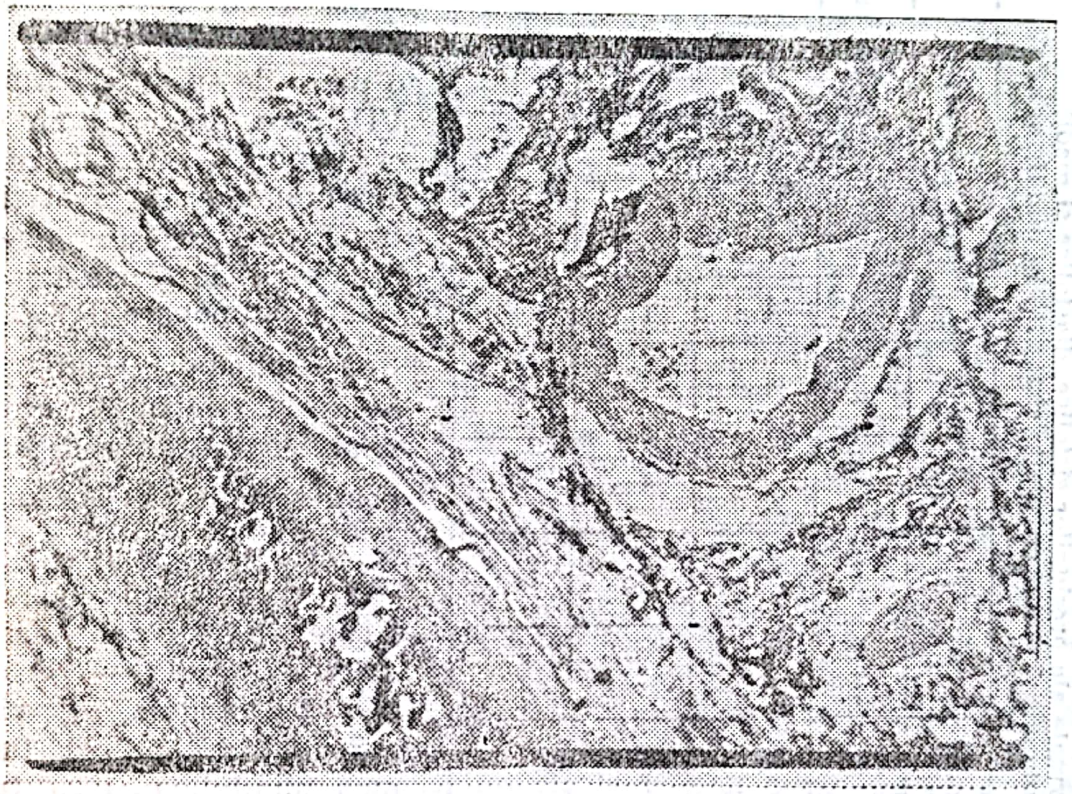


Fig. 2 — Structura pereților arterelor precapilare; în stînga jos o formațiune bronșică (colecția I. Olteanu).

Capilarele pulmonare, cu diametru de 10—15 µm sînt situate în peretele alveolei și reprezintă circa 85% din suprafața interioară alveolară realizînd o imensă suprafață de schimb gazos necesară hematozei, de aproximativ 80 m². Ca urmare a gracilității peretului capilar și a variațiilor de presiune din alveolă, pereții capilari sînt compresibili, fapt care explică apariția zonelor circulatorii funcționale descrise de către West.

Venele pulmonare nu au un înveliș fibros și nu urmează ramificațiile bronhice, ele fiind structuri periacinoase și apoi perilobulare. Peretele lor gracil și particularitățile de amplasare determină presiunea joasă a sistemului venos pulmonar, în contextul negativității presiunii intratoracice.

Valorile absolute ale presiunii în AP sînt de aproximativ 6 mm Hg pentru cea distolică și de aproximativ 19 mm Hg pentru cea sistolică, cu o medie ($\overline{PAP}$) de circa 11—12 mm Hg. Presiunea, în AS este de 3—8 mm Hg

Scanned with OKEN Scanner

Tabelul 1

Valorile normale ale presiunilor sistolice, diastolice și medii din circulația pulmonară și din circulația sistemică în mm Hg și kPa

	Vene cave		Atriu drept		Ventricul drept		Arteră pulmonară		Capilare pulmonare		Vene pulmonare		Atriu stîng		Ventricul stîng		Arteră sistemică	
	mm Hg	kPa	mm Hg	kPa	mm Hg	kPa	mm Hg	kPa	mm Hg	kPa	mm Hg	kPa	mm Hg	kPa	mm Hg	kPa	mm Hg	kPa
Presiune sistolică	—	—	—	—	30	4	30	4	—	—	—	—	—	—	120	16	120	16
Presiune diastolică	—	—	—	—	3	0,4	12	1,6	—	—	—	—	—	—	5	0,66	80	10,6
Presiune medie	7	0,9	5	0,66	—	—	20	2,7	12	1,6	9	1,2	7	0,9	—	—	100	I3,3

(tabel 1). Gradientul presional de numai 6—7 mm Hg între AP și AS este suficient pentru a asigura tranzitul transpulmonar al întregului debit cardiac de repaus de 5—6 l/min.

Condiția de funcționare normală sub joasă presiune a circulației pulmonare este asigurată pe de o parte de specificul funcției VD, care, dotat cu un miocard subțire, nu poate realiza presiuni mari în aval și într-un mod decisiv de niveluri joase ale rezistenței vasculare pulmonare (RVP).

Aplicînd relația Poiseuille pentru circulația unui lichid într-un tub se poate scrie $R = \frac{\Delta P}{Q} = \frac{8nl}{r^4}$ în care R — rezistența, ΔP este gradientul personal dintre artera pulmonară și atriul stîng (P_{AP}—P_{AS}), Q= debitul sanguin, η=viscozitatea lichidului, l=lungimea tubului, r=raza tubului. Exprimînd P în mm Hg și Q în litri/minut, unitățile arbitrare de rezistență (R) se vor exprima în mm $Hg/L \cdot m^{-1}$. RVP normală este de 1—1,5 R, maxim 2,5 R. Valorile absolute ale RVP se măsoară în dyne sec/cm^{-5} și se calculează înmulțind numărul de R cu 79,9.

În condiții de efort, cînd debitul cardiac crește de 5—6 ori, PAP crește doar foarte puțin (pînă la maxim 20—25 mmHg). Acest fapt este posibil deoarece la

Scanned with OKEN Scanner

la efort RVP scade. Scăderea RVP se realizează prin două mecanisme importante: distensibilitatea mare a arborelui arterial pulmonar şi recrutarea de noi teritorii vasculare active.

Distensibilitatea marcată rezultă din bogăţia în fibre elastice a arterelor pulmonare şi sărăcia lor în fibre musculare; ca o reflectare a distensibilităţii, la efort volumul sanguin intrapulmonar creşte cu 27% (Lukas, 1976). Recrutarea de noi teritorii rezultă din segregarea regimului cir-

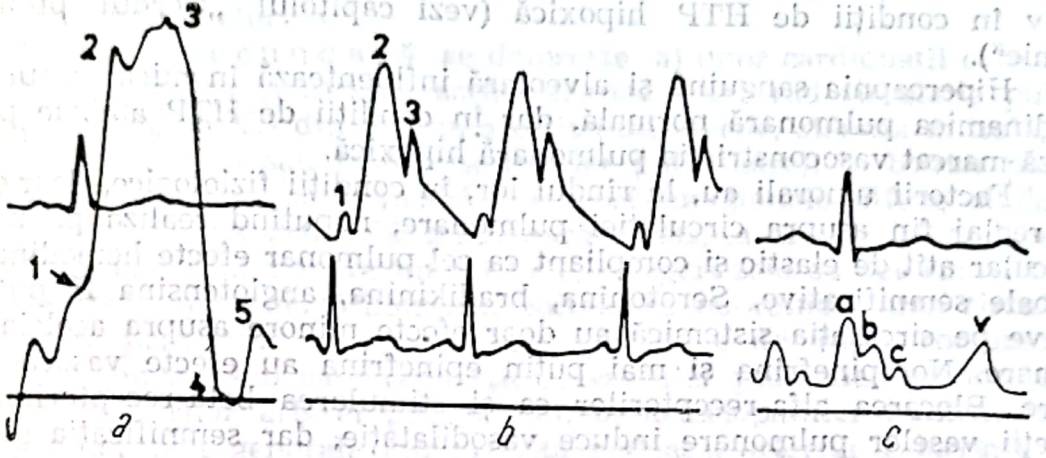


Fig. 3 — Curbele presiunilor din circulaţia mică (a=VD, b=AP, c=arteriolă precapilară).

culator bazal în condiţii de ortostatism în cele 3 zone West restituindu-se circulaţiei active zonele medie şi apicală pulmonară în cursul efortului. Viscozitatea sîngelui (η în formulă) influenţează RVP şi deci PAP doar la valori ale hematocritului peste 60%, situate deci în domeniul poliglobuliilor.

Sistemul de joasă presiune din circulaţia pulmonară expune hemodinamica pulmonară şi la influenţele pasive ale variaţiilor presiunii intratoracice, deci şi a mişcărilor respiratorii. Din acest punct de vedere sectoarele circulaţiei pulmonare se împart într-o zonă funcţională extracapilară şi una capilară. În inspir, accentuarea presiunii negative toracice induce distensia zonelor arteriolară, precapilară şi venulară, iar presiunea alveolară crescută comprimă vasele capilare şi expulzează sîngele către zonele venulare destinse. În expir, presiunea intratoracică creşte şi comprimă zonele precapilare umplînd capilarele uşurate de presiunea alveolară diminuată. Mişcările respiratorii, controlate de centrii respiratori, la rîndul lor reglaţi de compoziţia gazelor sanguine, influenţează hemodinamica pulmonară ca o pompă accesorie.

Presiunile joase de funcţionare atît din arborele vascular cît şi din cel traheobronşic asigura o hematoză atît pe versantul vascular cît şi pe cel circulator cu un cost minin de energie.

Reglarea circulaţiei pulmonare se realizează prin factori nervoşi, chimici şi umorali. În condiţii fiziologice aceşti factori acţionează mai mult adaptativ, local, circulaţia pulmonară fiind preponderent influenţată de factorii pasivi, mecanici.

Factorii nervoşi influenţează în mică măsură hemodinamica pulmonară, stimulii simpatici inducînd doar rigidizarea peretelui AP şi a ra-

Scanned with OKEN Scanner

murilor sale (scăderea complianței), ceea ce duce la o mică creștere a RVP.

Controlul chimic al circulației pulmonare este extrem de important și se realizează prin: hipoxia alveolară, valorile $PaCO_2$ și concentrația ionilor de H^+.

Hipoxia alveolară crește PAP printr-un efect vasopresor activ demonstrat de Von Euler și Liljestrand încă din 1946. Acest mecanism reflex realizează reglajul fin local, ventilație/perfuzie și devine extrem de activ în condiții de HTP hipoxică (vezi capitolul „Cordul pulmonar cronic").

Hipercapnia sanguină și alveolară influențează în mică măsură hemodinamica pulmonară normală, dar în condiții de HTP ambele potențează marcat vasoconstricția pulmonară hipoxică.

Factorii umorali au, la rîndul lor, în condiții fiziologice, doar efecte de reglaj fin asupra circulației pulmonare, neputînd realiza pe un pat vascular atît de elastic și compliant ca cel pulmonar efecte hemodinamice globale semnificative. Serotonina, bradikinina, angiotensina II puternic active pe circulația sistemică au doar efecte minore asupra aceleia pulmonare. Norepinefrina și mai puțin epinefrina au efecte vasoconstrictoare. Blocarea alfa-receptorilor ca și stimularea beta-receptorilor din pereții vaselor pulmonare induce vasodilatație, dar semnificația globală a acestor efecte nu este clarificată.

Derivații acidului arahidonic, atît pe calea ciclooxigenazei cît și pe aceea a lipoxigenazei exercită acțiuni specifice asupra circulației pulmonare, dar, ca și celelalte substanțe, contribuie la reglări locale. Astfel, dintre prostaglandine, PGI_2 (generată în mari cantități de endoteliul capilar pulmonar) produce vasodilatație puternică pulmonară și efect antiagregant plachetar. Ceilalți produși ai ciclooxigenazei, Tx A_2, PGE_2, PGF_2 și PGD_2 au efect vasoconstrictor.

Dintre produșii lipoxigenazei, active sînt leucotrienele (LTC_4, LTD_4, LTE_4), care induc vasoconstricție pulmonară marcată.

Semnificația unui grup întreg de substanțe peptidice cu efect vasodilatator și altele vasoconstrictoare pulmonare nu este clar stabilită.

Farmacologia arborelui vascular pulmonar relativ neglijată pînă în ultimii ani, este în prezent puternic implicată în tratamentul HTP.

DEFINIȚIA ȘI CLASIFICAREA HIPERTENSIUNII PULMONARE

Ca și hipertensiunea arterială sistemică, dar cu incidență inversă, hipertensiunea pulmonară poate fi secundară apărînd în evoluția anumitor boli — de regulă cardiace sau pulmonare — sau poate fi rareori primitivă. Diagnosticul de HTP se conturează suficient de bine pe baza semnelor clinice, electrocardiografice și radiologice dar, ca și la hipertensiunea din marea circulație, pentru stabilirea unui diagnostic sigur este necesară măsurarea presiunilor din artera pulmonară. Diagnosticul de HTP se face atunci cînd presiunea medie din AP este >20 mmHg (2,7 kPa) în repaus și >35 mmHg (4,7 kPa) în condiții de efort fizic sau cînd valorile presiunii sistolice sînt mai mari ca 30 mmHg (4 kPa), iar cele ale presiunii diastolice mai mari decît 15 mmHg (2 kPa). Valorile

Scanned with OKEN Scanner

normale ale presiunilor din AP se situează la adult între 20 şi 30 mmHg, cele diastolice între 10 şi 15 mmHg, iar valorile presiunii medii între 15 şi 20 mmHg.

Există mai multe clasificări ale hipertensiunii pulmonare în raport cu etiologia, sediul şi gradul modificărilor morfopatologice sau mecanismul patogenetic.

Clasificarea etiologică împarte hipertensiunea pulmonară într-o formă secundară, cea mai frecventă, şi o formă primitivă, a cărei cauză nu este încă bine elucidată.

Forma secundară se datoreşte: a) unor cardiopatii care afectează inima stîngă şi încarcă astfel în mod retrograd circulaţia pulmonară (insuficienţa VS din leziunile orificiului aortic, stenoza mitrală, mixomul AS, stenoza sau tromboza venelor pulmonare); b) bolilor pulmonare cronice care produc modificări morfofuncţionale difuze şi de tip variat în circulaţia arterială pulmonară (bronşita cronică şi emfizemul, BPOC, fibrozele pulmonare interstiţiale, colagenozele cu determinări pulmonare etc.); c) cardiopatiilor congenitale cu supraîncărcarea circulaţiei pulmonare prin şunt stînga-dreapta (defectele de sept, comunicările aorto-pulmonare) sau care reduc patul vascular pulmonar (stenozele sau atreziile ramurilor arterei pulmonare); d) arteriopatiilor pulmonare din cadrul unor boli generale (poliarterita nodoasă, arterita Takayasu, stări de hipoventilaţie, deformări ale cutiei toracice etc.).

Forma primitivă nu are o cauză cunoscută, dar uneori se presupune intervenţia în geneza ei a unor factori aparent dispăraţi: microembolii pulmonare cu evoluţie cronică, ciroza hepatică, unele substanţe anorexigene sau alte tipuri de medicamente, ceaiuri din anumite plante, hipoxia de altitudine etc.

Clasificarea morfopatologică propusă de Taylor în anul 1984 (24) împarte HTP după sediul localizării procesului morfologic iniţial în forma precapilară, forma postcapilară şi în mai multe forme care pot fi corect identificate prin particularităţile morfologice constatate la nivel vascular pulmonar şi al structurilor parenchimului pulmonar. Adesea informaţiile obţinute prin biopsie pulmonară sînt decisive. Se pot astfel deosebi: 1) *HTP prin arteriopatie pulmonară plexogenă;* 2) *HTP prin tromboembolie pulmonară cronică;* 3) *HTP venoasă;* 4) *HTP prin boala veno-oclusivă pulmonară;* 5) *HTP hipoxică;* 6) *HTP produsă de boli ale parenchimului pulmonar;* 7) *HTP prin vasculopatii pulmonare* —, cel mai adesea congenitale — ce evoluează cu scăderea debitului pulmonar.

Wagenwoort (1984) deosebeşte 4 tipuri morfopatologice principale: arteriopatia trombotică, vasculopatia congestivă, arteriopatia hipoxică şi arteriopatia plexogenă (plexiformă).

O *clasificare* care ţine seama de *evoluţie* împarte HTP în forme acute, rapid progresive şi în forme cronice. În grupul formelor acute se pot include HTP din tromboembolia pulmonară, din tromboza masivă atrială stîngă, insuficienţa VS acută, din cursul detresei respiratorii a nou-născutului, HTP din colagenozele cu evoluţie malignă (poliarterita nodoasă, sclerodermie) sau din cancerul bronhopulmonar metastatic (limfangita carcinomatoasă), precum şi HTP ce apare în urma expunerilor la hipoxie de altitudine.

Scanned with OKEN Scanner

În grupul HTP ce evoluează lent, cronic, se încadrează formele produse de cardiopatiile congenitale, de BPOC, de anomaliile cutiei toracice cu hipoventilație alveolară severă, precum și forma primitivă. Tabloul clinic și hemodinamic al HTP cu evoluție cronică poate prezenta perioade de acutizare, care, prin paroxismele hipertensive și prin dilatarea rapidă a VD, induc o insuficiență cardiacă congestivă acută cu grad de reductibilitate variabil.

Clasificarea patogenică. Una dintre clasificările patogenice ia drept criteriu mecanismul predominant responsabil de ridicarea presiunilor din circulația mică; această clasificare este mai complexă și completă, deoarece la aceeași HTP pot contribui mai multe mecanisme patogenetice. De exemplu, la hipertensiunea pulmonară din emfizemul obstructiv contribuie în aceeași măsură restricția anatomică a patului vascular și vasoconstricția mediată de hipoxia alveolară și acidoză. În prezent, pare evident că prima componentă patogenetică este esențială în inducerea HTP.

O altă clasificare patogenică propusă de Braunwald (1984) este mai complexă; ea ține seama de încetinirea scurgerii prin venele pulmonare, de creșterea impedanței la debitul din patul vascular terminal sau la arterele de calibru mare și de hipoventilație. Clasificarea are meritul că sincronizează factorii patogenetici cu cei morfopatologici realizînd și referințe cu evoluția tabloului clinic sau cu unele modalități terapeutice (tabelul II).

Clasificarea fiziopatologică propusă de Sielber și Katz (25) împarte HTP în forme produse prin mecanisme pasive și forme produse de mecanisme active.

În grupul HTP produse prin mecanisme pasive se includ: varianta indusă de reducerea patului vascular pulmonar prin cauze intravasculare (tromboembolia pulmonară, arterite pulmonare, forma primitivă, sindromul Eisenmenger) sau prin leziuni extravasculare (fibrozele pulmonare interstițiale, sclerodermia, sarcoidoza, silicoze etc.); varianta indusă de creșterea debitului pulmonar (cardiopatii congenitale cu șunt stînga-dreapta); varianta prin creșterea presiunii în venele pulmonare (stenoza mitrală, mixom AS insuficiență VS, stenoza venelor pulmonare).

În grupul HTP produse prin mecanisme active (vasoconstrictive) sînt cuprinse formele induse de hipoventilația alveolară globală (în BPOC, deformații ale cutiei toracelui, sindrom Pickwick) și HTP primitivă.

Sînt de reținut unele intricări ca, de exemplu, în forma primitivă, care în anumite faze se încadrează la mecanisme pasive, dar, cu timpul, se poate încadra și în grupul cu mecanisme active sau în HTP din cardiopatiile congenitale, care are, de asemenea, două componente patogenice: debitul mare prin șunt și reducerea patului vascular în faza de sindrom Eisenmenger.

FIZIOPATOLOGIA HIPERTENSIUNII PULMONARE

Mecanismul patogenic al HTP acționează prin trei mari componente: creșterea presiunii în venele pulmonare din cauza unor obstacole în cavitățile inimii stîngi, creșterea debitului pulmonar nesincronizat cu o

Scanned with OKEN Scanner

Tabelul II

Clasificarea hipertensiunii pulmonare
(după Braunwald, 1984)

I. Prin creşterea rezistenţei venoase pulmonare

A. creşterea presiunii diastolice în ventriculul stîng
   1. insuficienţă ventriculară stîngă
   2. reducerea complianţei ventriculului stîng
   3. pericardită constrictivă
B. creşterea presiunii atriale stîngi
   1. boală valvulară mitrală
   2. inimă triatrială
   3. mixom atrial stîng
C. obstrucţie venoasă pulmonară
   1. stenoză congenitală de vene pulmonare
   2. conexiuni venoase pulmonare anormale cu obstrucţie
   3. boală venooclusivă pulmonară

II. Prin creşterea rezistenţei la flux în patul vascular pulmonar

A. scăderea ariei de secţiune a patului vascular pulmonar secundară unei boli parenchimatoase
   1. bronhopneumopatie cronică obstructivă
   2. boli pulmonare restrictive
   3. boli de colagen (sclerodermie, lupus eritematos sistemic, artrită reumatoidă)
   4. fibroze pulmonare (sindrom Hamman-Rich, pneumonie interstiţială descuamativă, hemosideroză pulmonară)
   5. sarcoidoză
   6. neoplazii
   7. pneumonii
   8. stare după rezecţii pulmonare
B. scăderea ariei de secţiune a patului vascular pulmonar secundară sindromului Eisenmenger
C. alte situaţii asociate cu scăderea ariei de secţiune a patului vascular pulmonar
   1. hipertensiune pulmonară primitivă
   2. ciroză hepatică şi/sau tromboză portală
   3. indusă prin toxice (aminorex fumurat, crotalaria)
   4. circulaţie fetală persistentă la nou-născut

III. Creşterea rezistenţei la flux prin arterele pulmonare mari

A. tromboembolism pulmonar
B. stenoze pulmonare periferice
C. absenţa sau stenoza unilaterală a unei artere pulmonare

IV. Hipoventilaţie

A. sindromul obezitate-hipoventilaţie
B. obstrucţii faringotraheale
C. boli neuromusculare
   1. *miastenia gravis*
   2. poliomielită
   3. afecţiuni ale centrului respirator
D. afecţiuni ale peretelui toracic
E. boli parenchimatoase pulmonare asociate cu hipoventilaţie

Scanned with OKEN Scanner

Tabelul II (continuare)

V. Cauze diverse de hipertensiune pulmonară

A. edemul pulmonar de altitudine
B. drenaj venos pulmonar aberant parțial
C. tetralogie Fallot
D. hemoglobinopatii
E. abuz de droguri intravenoase
F. proteinoză alveolară
G. boala Takayasu

vasodilatație adecvată și creșterea rezistenței vasculare pulmonare. La aceasta din urmă pot contribui doi factori: vasoconstricția la nivelul arteriolelor pulmonare sau/și reducerea patului vascular prin distrucție anatomică, intra- sau perivasculară. Este greu de apreciat ponderea fiecărui din acești factori patogenetici pentru un caz dat, dar ea depinde în mare măsură de forma etiologică a HTP și de faptul că pentru aceeași formă etiologică pot interveni, sincron sau succesiv, mai mulți factori. Valoarea factorilor patogenetici poate fi discutată sub aspect cronologic, dar mai ales sub aspectul modificărilor clinice și hemodinamice pe care le provoacă. Se pare că vasoconstricția reactivă ar fi elementul patogenetic cel mai important, iar printre cauzele ei, ținînd seama și de frecvență și de intricare, hipoxia ar fi pe prim plan.

Pentru a înțelege rolul vasoconstricției, a reducerii patului vascular și a încărcării circulației mici în patogeneza HTP, este necesară analiza cauzelor lor și corelarea cu elemente clinice și hemodinamice ale fiecărei forme de hipertensiune pulmonară. Ca schemă de expunere, clasificarea lui Braunwald (1984) se pare cea mai potrivită.

Obstacolul în calea drenajului pulmonar venos datorit unor boli care interesează inima stîngă sau venele pulmonare (insuficiență VS prin leziuni ale orificiului aortic, stenoză mitrală, mixoame AS, stenoza venelor pulmonare) reprezintă elementul patogenetic principal. El ridică în mod retrograd presiunea în venele pulmonare și în AP și supune VD la o muncă mai mare. Consecințele dereglării hemodinamice și semnele clinice ale bolii sînt în funcție de capacitatea funcțională a VD, de gradul hipertrofiei lui adaptative și de felul cum el reușește să învingă obstacolul din circulația venoasă. La presiune medie în venele pulmonare mai mică de 15 mmHg și VD eficient nu apare un gradient patologic între circulația venoasă și circulația arterială, starea clinică fiind acceptabilă. Cu timpul se adaugă, însă, o vasoconstricție arterială pulmonară de apărare (reactivă), presiunea din AP se ridică la 60—80 mmHg, apare gradient de presiune la segmentul precapilar și semnele clinice de hipertensiune pulmonară. Insuficiența cardiacă congestivă (insuficiența VD) este mai timpurie cînd peretele VD și circulația coronariană sînt compromise. La producerea vasoconstricției reactive contribuie nu numai creșterea presiunii în sectorul venos, ci și hipoxia secundară stazei venoase generată de deficitul funcțional al inimii stîngi.

Staza în venele pulmonare, o hipertensiune venoasă medie de 25—30 mmHg, induc modificări morfologice în parenchimul pulmonar, hemosideroză în peretele alveolelor, alterări semnificative în arteriolele pulmo-

Scanned with OKEN Scanner

nare (dar nu pînă la gradul de leziuni plexiforme) mai pronunţate la lobii inferiori, element ce agravează gradul şi evoluţia hipertensiunii pulmonare (3). Aceste modificări sînt mai evidente cînd presiunea din venele pulmonare depăşeşte 25 mmHg, cînd rezistenţa vasculară pulmonară depăşeşte 260 dyne/sec/cm^{-5} şi, natural, cînd obstrucţia în circulaţia venoasă este congenitală.

Există unele particularităţi clinico-hemodinamice în raport cu cauza încetinirii scurgerii venoase. Astfel, cînd cauza este o insuficienţă a VS (cardiopatie ischemică, cardiomiopatie, insuficienţă aortică) cu o presiune diastolică în VS mai mare decît 12—15 mmHg, rezultă o creştere a rezistenţei vasculare pulmonare peste 300 dyne/sec/cm^{-5}, o HTP moderată (presiunea sistolică aproximativ 60 mmHg), cu răspuns bun la cardiotonice şi diuretice. La aproximativ acelaşi tablou hemodinamic răspunsul terapeutic este inconstant dacă insuficienţa VS este produsă de cardiomiopatie obstructivă, endomiocardofibroză sau o fibroză miocardică secundară cardiopatiei ischemice, condiţii patologice care antrenează o scădere semnificativă a complianţei ventriculare.

Pericardita constrictivă are consecinţe hemodinamice mai reduse asupra circulaţiei pulmonare, presiunea sistolică în AP, la testul de efort, neridicîndu-se peste 50—60 mmHg.

Patogenia hipertensiunii pulmonare din stenoza mitrală are o componentă „pasivă", dar şi una „reactivă", echilibrul sau dezechilibrul dintre aceste mecanisme avînd un pronunţat caracter individual (Gherasim şi Bogdan, 1985) (7). Componenta „reactivă" (vasoconstricţia arteriolară) este mai severă şi, odată instalată, schimbă tabloul clinic al bolii; se intensifică dispneea, apare cianoza, clacmentul de deschidere al mitralei este înlocuit cu componenta P_2 accentuată şi întîrziată, uruitura diastolică devine mai scurtă şi poate apărea un suflu diastolic de insuficienţă pulmonară funcţională care ridică probleme de diagnostic diferenţial cu o posibilă insuficienţă aortică. La cateterismul cardiac se înregistrează HTP cu valori sistolice mai mari ca 60 mmHg, absenţa gradientului diastolic faţă de presiunea VS, presiunea în venele pulmonare se ridică la peste 25—30 mmHg anunţînd pericolul de edem pulmonar acut, dacă circulaţia limfatică nu realizează o supleere adecvată. În plus, scăderea permeabilităţii capilare realizează dereglări în schimburile gazoase şi o hipoxie care accentuează vasoconstricţia arteriolară pulmonară şi contribuie la creşterea presiunii din AP şi la agravarea insuficienţei cardiace congestive predominant drepte. Dacă modificările morfologice arteriolare nu depăşesc gradul 3 din clasificarea lui Heath şi Edwards, fenomenele clinice şi hemodinamice sînt reversibile după tratamentul chirurgical al stenozei mitrale.

Boala venooclusivă pulmonară din colagenoze sau de cauze infecţioase se aseamănă ca tablou hemodinamic cu HTP primitivă, dar lipseşte gradientul la presiunea precapilară şi apar alte modificări la examenul radiologic.

Un alt element patogenic este acel cauzat de scăderea patului vascular pulmonar (reducerea lumenului vaselor mici) care poate fi secundară unor boli ale parenchimului pulmonar, dar şi încărcării circulaţiei pulmonare prin şunt stînga-dreapta.

Scanned with OKEN Scanner

Patogenia HTP din bronșitele cronice și emfizemul pulmonar sau din condițiile patologice reunite sub termenul de BPOC are punct de plecare hipoxia alveolară care constituie un stimul puternic de vasoconstricție arteriolară pulmonară. La acești bolnavi care au mari distrucții alveolare, cu hipoventilație alveolară și dereglări ale relației perfuzie/ventilație, presiunea din AP se corelează invers cu saturația în O_2 a sîngelui arterial și direct cu pCO_2 din sîngele arterial, implicînd în mecanismul patogenetic al HTP și hipercapnia. Hipoxia nu este însă singurul factor patogenic al HTP din BPOC (presiunea din AP nu scade mult la încărcarea cu O_2); la aceasta se adaugă: hipercapnia, hipertrofia musculaturii mediei arteriolare, creșterea volumului și a numărului eritrocitelor, a hematocritului, creșterea presiunii intraalveolare și a presiunii intrapulmonare.

Sub aspectul legăturii dintre patogenie și clinica BPOC se pare că reacția hipertensivă este mai frecventă la formele ce evoluează cu emfizem panacinar (40—70%) față de formele ce evoluează cu emfizem centrolobular (10—15%) (3); în schimb gradul HTP este mare și în emfizemul bulos.

În fibrozele pulmonare interstițiale (sclerodermie, lupus eritematos, boala Raynaud), unde procesul de fibroză reduce mult patul vascular, presiunile sistolice din AP pot atinge valori de 100 mmHg, iar rezistența arterială pulmonară chiar 2 000 dyne/sec/cm^{-5} (3). Hipertensiunea pulmonară este rară, cu valori moderate în boala Hamman-Rich și în carcinomatoza pulmonară (11).

Reducerea patului vascular prin încărcarea circulației pulmonare provocată de bolile cu șunt stînga-dreapta exprimă sub aspect patogenic dereglarea raportului dintre debitul prin AP și rezistența din arteriolele pulmonare. În prima etapă, la un debit mare și rezistență în AP normală, presiunea pulmonară este normală sau moderat crescută (HTP hiperchinetică — Wood). În a doua etapă se adaugă o creștere a rezistenței arteriolare pulmonare, drept răspuns la distensia acestora prin debit mare sau din cauza unei hipoxii generate de o pneumopatie interstițială. O creștere a rezistenței în AP cu 90 dyne/sec/cm^{-5} în prezența unui debit pulmonar de 30 l/min ridică presiunea sistolică în VD și AP la 60 mmHg. Dacă rezistența în AP crește cu peste 120 dyne/sec/cm^{-5}, în prezența unui șunt cu debit mare, presiunea sistolică egalează sau depășește valorile presiunii arteriale sistemice, rezultînd un sindrom Eisenmenger. Se susține că dereglarea acestui raport este dependentă de dimensiunile defectului, de mărimea debitului șuntului, deși am observat cazuri de defect septal atrial (DSA) cu șunt de 50% și suprafața defectului de 2 cm^2 cu presiuni normale în AP la vîrstă de peste 45 ani (35). Pentru factorul debit ar pleda și apariția HTP la bolnavii cu tetradă Fallot operată cînd se produce deschiderea circulației pulmonare.

Alți cercetători (3) consideră pe prim plan în patogenia și gradul HTP din cardiopatiile congenitale sediul comunicării, HTP fiind mai frecventă la bolnavii cu defect de sept ventricular (DSV) sau cînd apar modificări în tonusul vasoconstrictiv și în morfologia peretelui arterial (3).

Creșterea fluxului pulmonar după lobectomii ori pneumectomii sau în stenoza ramurilor AP nu duce la HTP semnificativă, cel mai adesea nici în cursul efortului fizic.

Scanned with OKEN Scanner

Patogenia HTP din tromboembolia pulmonară acută presupune o obstrucţie de cel puţin 50% din suprafaţa circulaţiei, în absenţa unei boli pulmonare sau cardiace preexistente (7); ea este, deci, dependentă de mărimea embolului şi de starea circulaţiei pulmonare înaintea accidentului vascular. În fiziopatologia HTP acute şi a cordului pulmonar acut intervin, pe lîngă obstrucţia vasculară şi vasoconstricţia reflexă în teritoriul neembolizat, supraîncărcarea acută a VD, hipotensiunea arterială sistemică, insuficienţa cardiacă, tulburările în schimburile gazoase (7).

Contribuţia vasoconstricţiei arteriolare pulmonare în patogenia HTP a fost amintită la fiecare formă în parte, vasoconstricţia fiind cel mai frecvent secundară hipoxiei. În afara împrejurărilor amintite, vasoconstricţia hipoxică generatoare de HTP a mai fost descrisă şi la muncitorii ce lucrează la sondele de petrol situate la mare altitudine (14).

Cel mai bun exemplu pentru vasoconstricţia arteriolară pulmonară idiopatică, înainte de hipoxie, îl reprezintă mecanismul patogenic al HTP primitive, aceasta numai în cazul cînd se exclud folosirea anorexigenelor, a ceaiurilor din Crotalaria sau Senecio, a unor microelemente industriale cum ar fi Cu şi a contraceptivelor orale (36).

MORFOPATOLOGIE

În tabloul morfopatologic al HTP există asemănări şi deosebiri în raport cu patogeneza formei date şi în raport cu intricarea diferitor factori în decursul evoluţiei bolii.

Stereotipul răspunsului arteriolelor musculare la creşterea presiunilor în AP, din diferite cauze, a fost sistematizat de Heath şi Edwards în anul 1958 (12) într-o clasificare a modificărilor morfopatologice în şase grade, modificările putîndu-se intrica şi eventual progresa, după cum urmează:

1. Extinderea elementelor musculare în peretele arteriolelor fără strat muscular, îngroşarea mediei musculare în arterele mici, discretă fibroză a adventicei.

2. Accentuarea hipertrofiei stratului muscular mediu, proliferarea intimei cu obstrucţii dispersate în lumenul arterelor mici.

3. Proliferarea intimei, asociată cu fibroză, se extinde la arterele mai mari (0,5 mm diametru), sugerînd un aspect de „bulb de ceapă"; hipertrofia mediei creşte cu peste 30% diametrul exterior al vasului, apar ateroame pe arterele mijlocii sau mari.

4. Se adaugă leziuni „plexiforme", dilatări segmentare ale vasului cu trombi străbătuţi de canalicule sinuoase care permit o oarecare scurgere a fluxului sanguin.

5. Apar alte trei modificări: leziuni angiomatoide, leziuni cavernoase şi transformarea ramurilor arteriale cu hipertrofia mediei în vase dilatate asemănătoare venelor.

6. Necroză fibrinoidă cu infiltraţii de neutrofile şi eozinofile, ca în poliarterita nodoasă (fig. 4)

Clasificarea propusă de Heath şi Edwards nu este scutită de unele critici. Exceptînd faptul că ea se referă numai la sectorul anatomic arteriolar şi se aplică în special la HTP primitivă sau la HTP din car-

Scanned with OKEN Scanner

diopatiile congenitale, se mai pot discuta şi alte neajunsuri ale acestei clasificări. Diferenţele între gradele 4 şi 6 sînt mici şi s-ar putea aduna într-un singur grad; de altfel, după unii necroza caracteristică gradului 6 se asociază sau chiar precede leziunile plexiforme ale gradului 4. Corelările clinice arată că gradele 1—3 sînt benigne, reversibile, în timp ce gradele 4—6 sînt fixe, deşi s-au observat regresiuni ale acestor grade lezionale sub controlul medicamentos al HTP. Acest din urmă fenomen este important pentru chirurgia cardiopatiilor congenitale cu HTP. Faţă

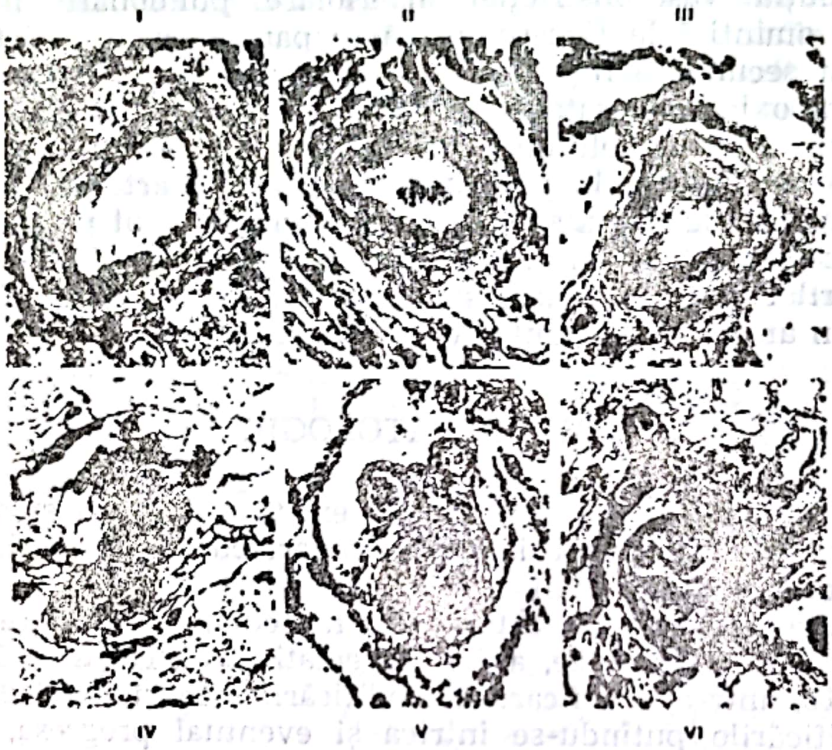


Fig. 4 — Modificările morfologice în HTP; clasificarea în gradele 1—6 Heath şi Edwards (după E. Silber, L. Katz, 1975).

de aceste obiecţiuni, deşi clasificarea Heath-Edwards este clasică, s-a propus o clasificare simplificată: gradul A: o anormală extindere a musculaturii în arterele periferice; gradul B: hipertrofia mediei; gradul C: reducerea numărului de arteriole pe unitate de volum pulmonar (3, 24).

Analizînd modificările morfopatologice în diferite forme etiopatogenetice ale HTP se pot reţine următoarele particularităţi: apariţia precoce a leziunilor de tip „bulb de ceapă", multe vase nonfuncţionale („vase fantome"), existenţa unui raport direct între prezenţa leziunilor plexiforme şi severitatea evoluţiei clinice a HTP, în arteriopatia plexogenă pulmonară (Bjornsson, cit. 8); afectarea arterelor mari şi mijlocii cu un grad mic de hipertrofie a mediei arterelor mici, în HTP tromboembolică; arterializarea venelor în HTP prin boală venoclusivă; muscularizarea arterelor nonmusculare şi formarea unei musculaturi netede suplimentare în arterele cu medie musculară, în HTP din BPOC (Wagenvoort, cit. 8); edem în peretele capilarelor pulmonare, prinderea lor în ţesut conjunctiv, hemosideroză, în HTP secundară bolilor inimii stîngi. Existenţa unei HTP produsă de persistenţa structurii anatomice de tip fetal în peretele arterei pulmonare trebuie de asemenea reţinută.

Scanned with OKEN Scanner

Modificările morfopatologice la nivelul inimii și a altor organe sînt în raport cu gradul HTP și severitatea evoluției sale: hipertrofia peretelui VD (grosimea lui ajungînd peste 6 mm, greutatea peste 100 g, raportul VS/VD mai puțin ca 2 : 1); lipsa de compensare din partea circulației coronariene a cărei ramificații nu se multiplică pentru a suplimenta debitul cerut de peretele ventricular drept hipertrofiat; congestie pasivă la ficat; uneori splenomegalie fibrocongestivă.

Biopsia pulmonară este uneori indicată în HTP de cauză neclară, cînd există probleme de intricare sau probleme terapeutice și în special pentru diferențierea între o arteriopatie plexogenă, o tromboembolie pulmonară cronică și o boală venooclusivă pulmonară, condiții patologice cu tablou clinic apropiat, dar diferite în privința măsurilor terapeutice (chirurgical, anticoagulante, vasodilatatoare) (24).

TABLOU CLINIC

Există părerea — în mare parte eronată — că diagnosticul HTP aparține cateterismului cardiac, măsurarea presiunilor în circulația mică fiind absolut necesară, întrucît examenul clinic ar oferi date insuficiente.

După cîteva decenii de confruntări clinico-hemodinamice, o serie de simptome și semne ale HTP (sincopele, durerea toracică, hemoptizia, cianoza etc.) semnalate de mult de Ayerza, Vaquez și alții, pot fi mai bine interpretate.

Dispneea de diverse grade este un simptom prezent la 93% (16) din bolnavii cu HTP; ea este mai frecventă și mai intensă cînd există RPOC cu hipercapnie, în formele tromboembolice sau în HTP primitivă, cu valori >100 mmHg, însoțită de sincope, cianoză sau insuficiență cardiacă (9, 23). În forma de HTP primitivă dispneea apare precoce și are caracter progresiv.

Durerea toracică cu caracter de angină pectorală (numită „angor coeruleus") se întîlnește în 25 pînă la 60% dintre bolnavi (16, 23, 31); ea apare mai frecvent cînd debitul cardiac este sub 5 l/min., cînd există o dilatare accentuată a trunchiului AP sau cînd semnele ECG de încărcare a VD de tip sistolic se asociază cu unde T negative simetrice în V_1—V_3, cînd există disfuncție ventilatorie cu alcaloză și cînd sînt prezente tulburări importante ale ritmului inimii. Durerea de angină pectorală se corelează, de obicei, cu presiuni sistolice în AP de peste 100 mmHg.

Sincopa de efort apare între 25 și 45% din cazuri (16, 23, 31); ea implică valori presionale mari, și are ca mecanism patogenic principal neadaptarea debitului sistemic la cerințele efortului fizic și, în mai mică măsură, un reflex plecat din neuroreceptorii arterei pulmonare.

Exceptînd varianta tromboembolică a HTP, *hemoptizia* apare în aproximativ 12—18% din formele primitive sau secundare (16); ea se corelează cu valori sistolice ale presiunii din AP de peste 120 mmHg și exprimă dilatarea anevrismală a ramurilor AP sau un grad important de circulație colaterală. Hemoptizia se poate ameliora sau dispărea în cursul tratamentului cu vasodilatatoare.

Scanned with OKEN Scanner

Disfonia poate apărea în sindromul de HTP, prin compresia nervului recurent de către o AP mult dilatată și paralizia consecutivă a corzii vocale.

Cercetări clinico-hemodinamice au confirmat că *cianoza* localizată la mucoase și extremități sau chiar generalizată exprimă, exceptînd HTP din BPOC, o creștere a valorilor sistolice ale presiunilor din AP peste 120 mmHg, un debit cardiac mai mic decît 5 l/min, o saturație în O_2 a sîngelui arterial sub 90% și, în ultimă instanță, stază circulatorie periferică. Cianoza se poate datora inversării șuntului la nivelul inimii, deschiderii unor anastomoze între arterele pulmonare și venele pulmonare, deschiderii forțate a unui *foramen ovale* din cauza presiunii mari în AP și cordul drept și, în ultimă instanță, și disfuncției ventilatorii.

Frecvența cianozei (30—53%) (23, 31, 34) este dependentă de faza în care a fost examinat bolnavul și exprimă gravitatea bolii. Cianoza poate fi prezentă din primele zile sugerînd o cardiopatie congenitală cu o structură de tip fetal la AP, poate apărea semitardiv cînd se inversează șuntul sau hipertardiv, la peste 50 de ani, cînd se datorește insuficienței respiratorii.

Prezența *degetelor hipocratice* la bolnavii cu hipertensiune pulmonară [11% după unii autori (16)] sugerează o HTP secundară unei cardiopatii congenitale, o fază avansată a unei forme primitive, severe, cu saturația O_2 arterial sub 92% sau adăugarea unei infecții bronhopulmonare pe terenul de hipoxie.

Unele simptome *psihice* ca astenia, depresia, anxietatea etc. exprimă scăderi marcate ale debitului cerebral, hipoxie și hipercapnie, ele apărînd numai în formele grave al bolii (16, 34).

Examenul fizic cardiac poate pune în evidență unul sau mai multe semne sugerînd HTP:

— *Matitatea cardiacă* poate fi normală sau poate fi mărită spre dreapta, fără modificarea poziției șocului apexian.

— *Palparea* în regiunea subxifoidiană poate evidenția pulsațiile puternice ale unui VD hipertrofiat și dilatat.

— *Accentuarea intensității zgomotului II* prin creșterea amplitudinii vibrațiilor componentei pulmonare, se întîlnește, cu excepția HTP din BPOC, în toate celelalte forme de HTP, fiind direct proporțională cu gradul presiunii sistolice.

— *Dedublarea zgomotului II* este rezultatul închiderii premature a sigmoidelor aortice și întîrzierii închiderii sigmoidelor pulmonare: dedublarea este prezentă în 70% din cazuri (23, 31), coincide cu presiuni sistolice în AP mai mari de 60 mm Hg și cu presiuni diastolice în VD mai mari de 6 mm Hg și exprimă nu numai gradul HTP, ci și insuficiența VD, din cauza căreia zgomotul II își pierde calitatea de a se accentua la inspirație. Dedublarea mai poate fi paradoxală, în caz de HTP secundară unei cardiopatii congenitale ce evoluează cu bloc major de ramură dreaptă (fig. 5).

— *Clacmentul protosistolic* pulmonar se percepe aproape în toate formele de HTP, distensia arterei pulmonare sau mișcarea valvulelor sigmoide fiind modificate încă de la începutul sindromului.

— *Galopul ventricular drept* se percepe în regiunea xifoidiană sau precordială, dar uneori numai la trecerea în poziție laterală; datele hemo-

Scanned with OKEN Scanner

dinamice atestă că prezența sa coincide cu creșterea presiunilor diastolice în VD și cu un prognostic rezervat.

— *Zgomotul IV* atrial drept este prezent în aproximativ 40% din cazuri, mai ales la inspirație și sugerează presiuni diastolice în VD crescute (fig. 6).

— *Suflul sistolic pulmonar* se întîlnește mai frecvent în HTP prin cardiopatii congenitale cu șunt, el apărînd foarte rar în HTP primitivă sau în cordul pulmonar cronic. O semnificație mai importantă are suflul sistolic de regurgitare localizat la focarul tricuspidian, cu semnul lui Riviero-Carvalo pozitiv; prezența acestui suflu, de altfel rar (3,5% din cazuri), se

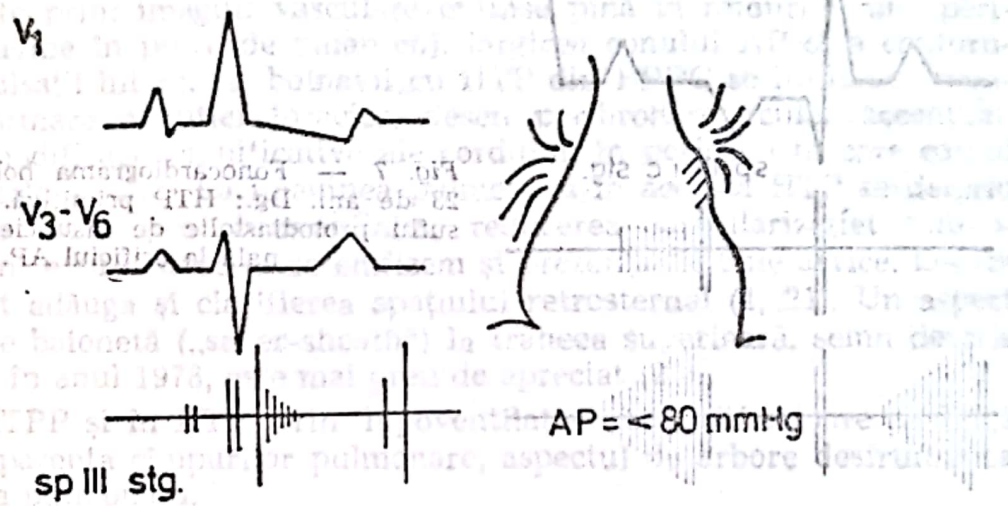


Fig. 5 — Reprezentarea grafică a semnelor auscultatorii la bolnavii cu HTP: zgomot II dedublat, zgomot IV, clacment protosistolic, suflu sistolic, raportate la imaginea Rx, ECG și la presiunile din AP.

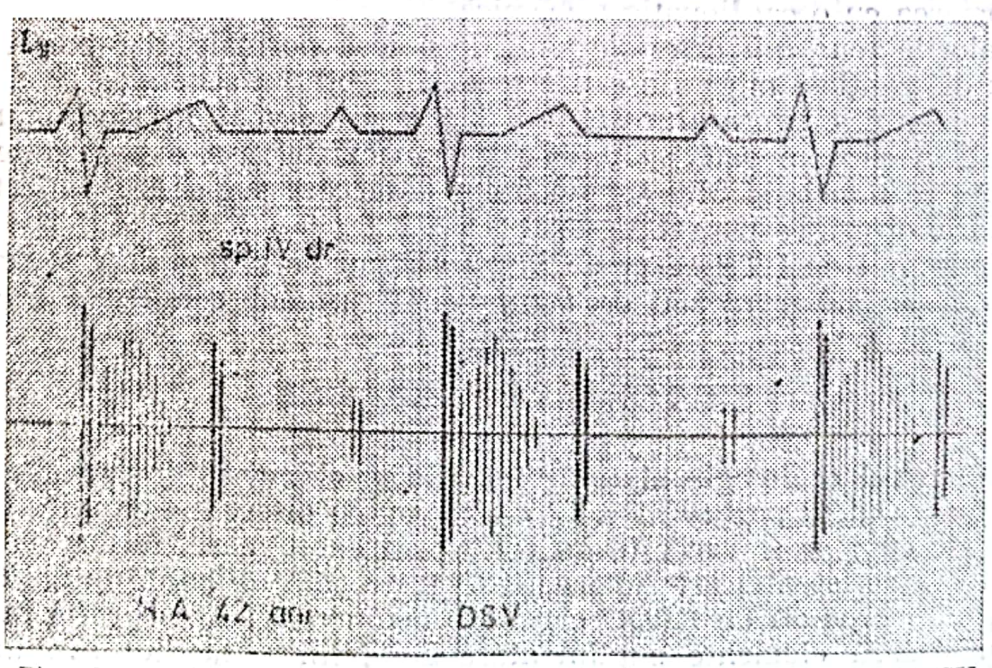


Fig. 6 — Fonocardiograma bolnavei H. A., 42 de ani. Dg.: DSV, sindrom Eisenmenger. Presiuni: AP 117—80 mm Hg, care scad după nitroglicerină la 85—50 mm Hg. Se observă zgomot IV atrial drept, suflu sistolic, zgomot II dedublat.

Scanned with OKEN Scanner

corelează cu presiuni sistolice în AP foarte ridicate și indică în asociație cu alte semne de insuficiență cardiacă, constituirea unei insuficiențe tricuspide funcționale.

— *Suflul protodiastolic* în focarul arterei pulmonare apare, de asemenea, rar (aproximativ 10%) și sugerează HTP de grad mare (media valorilor sistolice la bolnavii noștri fiind de 114 mm Hg); el se atenuează sau chiar dispare în cursul tratamentului cu cardiotonice și vasodilatatoare (fig. 7).

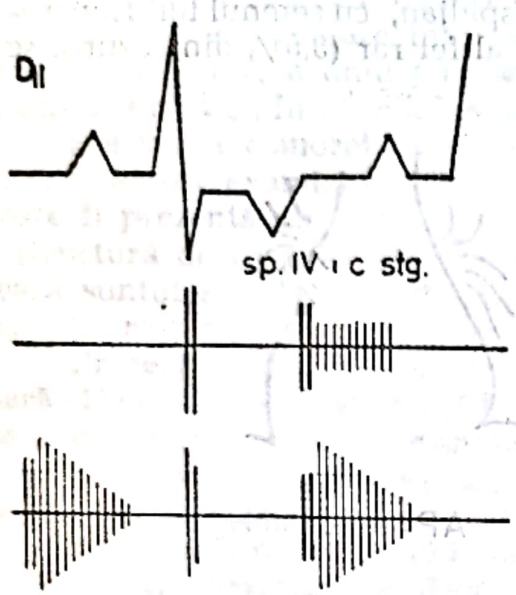


Fig. 7 — Fonocardiograma bolnavei Z. G., 23 de ani. Dg.: HTP primitivă. Se observă suflu protodiastolic de insuficiență funcțională la orificiul AP.

— *Tulburări de ritm* (extrasistole atriale sau ventriculare, tahicardie paroxistică, fibrilație atrială) se întîlnesc la aproximativ 33% dintre bolnavi și indică dilatarea pronunțată a cavităților inimii drepte, dar mai ales asocierea cu o cardiopatie ischemică.

Valorile *tensiunii arteriale* sînt, de obicei, normale, dar pot fi scăzute, cu diferențială mică din cauza scăderii debitului sistemic.

Examenul *aparatului respirator* poate fi normal în sindromul de HTP, „semn clinic negativ" (30, 34), dar pot exista tuse, expectorație, raluri bronșice umede și alte semne pulmonare care sugerează o afecțiune respiratorie difuză responsabilă de HTP.

Sindromul de HTP se poate însoți sau nu de semne de *insuficiență VD acută* sau *subacută* sau de *insuficiență cardiacă congestivă cronică*.

EXPLORĂRI PARACLINICE

Examenul radiologic al toracelui aduce elemente importante atît pentru diagnosticul pozitiv al HTP cît și pentru diferențierea unor forme patogenice, cum ar fi varianta de HTP prin debit mare, forma generată de creșterea rezistenței arteriolare, HTP provocată de bolile inimii stîngi sau varianta produsă de BPOC ori alte pneumopatii. Angiografia pulmonară furnizează elemente suplimentare ce definesc stadiul evolutiv al HTP, mai ales cînd este vorba de varianta prin arteriopatie primitivă (21).

Aspectul radiologic al HTP produsă de creșterea debitului în circulația mică se definește prin: încărcare pulmonară globală, predominant

hilară, diametrul AP drepte mai mare ca 20 mm, dans arterial hilar, prezența așa-numitelor pastile vasculare, mantaua Felix îngustă (fig. 8). În faza de sindrom Eisenmenger se adaugă dilatarea trunchiului AP.

Aspectul radiologic al HTP produsă prin rezistență vasculară crescută se caracterizează prin: vase hilare dilatate, bine conturate (semnul Goodwin) cu trecere bruscă (hil amputat) la un desen vascular periferic sărac, plămînul hipertransparent, mantaua Felix lărgită, arcul AP din conturul stîng lărgit. Contrastul între plămînul hipertransparent și încărcarea hilară amputată (semnul Westernmarck) este semnificativ (fig. 9).

Imaginea radiologică a HTP provocată de microembolii repetate se definește prin: imagini vasculare extinse pînă la ramurile mici periferice (imagine în pînză de păianjen), lărgirea conului AP și a conturului VD, pulsații hilare. La bolnavii cu HTP din BPOC se întîlnesc: eventuala deformare a cutiei toracice, desen peribronhovascular accentuat, dar fără modificări semnificative ale cordului, în perioada în care cordul drept nu este afectat. La imaginea pulmonară în această HTP se descriu trei semne radiologice: hiperinflația, reducerea vascularizației pulmonare în zonele cu distrucție de emfizem și prezența de bule aerice, la care se mai pot adăuga și clarifierea spațiului retrosternal (4, 21). Un aspect în teacă de baionetă („saber-sheath") la traheea superioară, semn descris de Greene în anul 1978, este mai greu de apreciat (24).

În HTPP și în HTP prin hipoventilație sînt edificatoare pe lîngă hipertransparența cîmpurilor pulmonare, aspectul de arbore desfrunzit la angiografia pulmonară.

Fig. 8 — Teleradiografia bolnavei E. I., 24 de ani. Dg.: DSA, *ostium secundum*. Presiuni AP 60—25 mm Hg. Se observă dilatarea accentuată a trunchiului AP, încărcarea hilară, vizualizarea circulației pînă la periferie, „pastile" vasculare, egalizarea apicobazală a vascularizației.

Scanned with OKEN Scanner

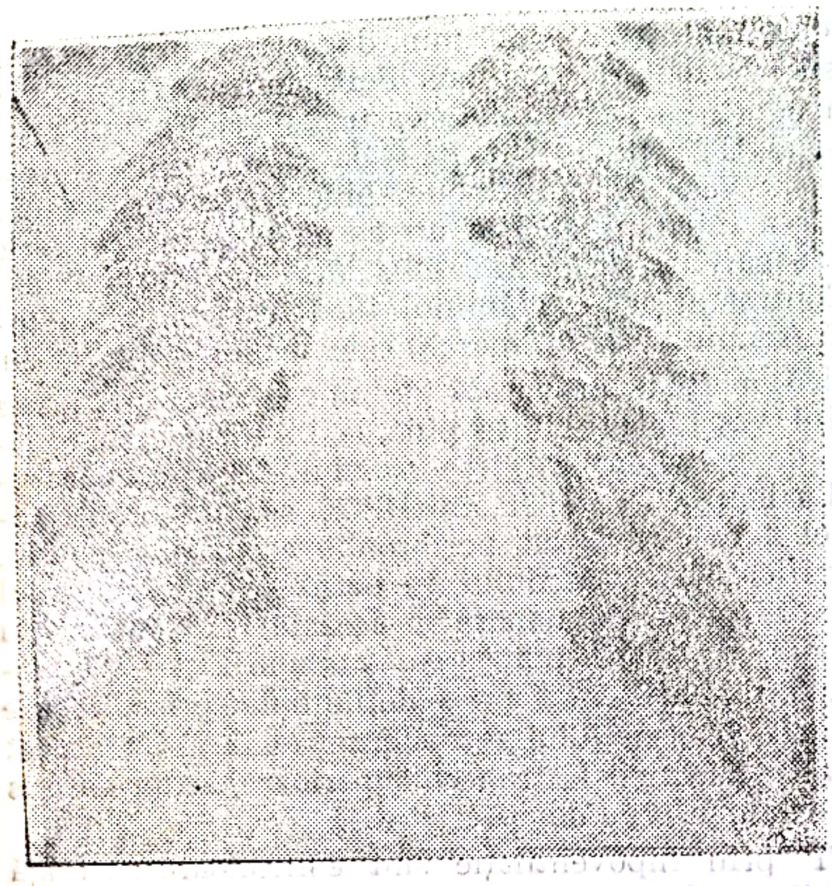


Fig. 9 — Teleradiografia bolnavului S. V., 29 de ani. Dg.: HTP primitivă. Presiuni AP 125—68 mm Hg. Se observă hipertransparența uniformă a cîmpurilor pulmonare, delimitarea umbrei ramurilor în hil și lărgirea radiologică a arcului AP.

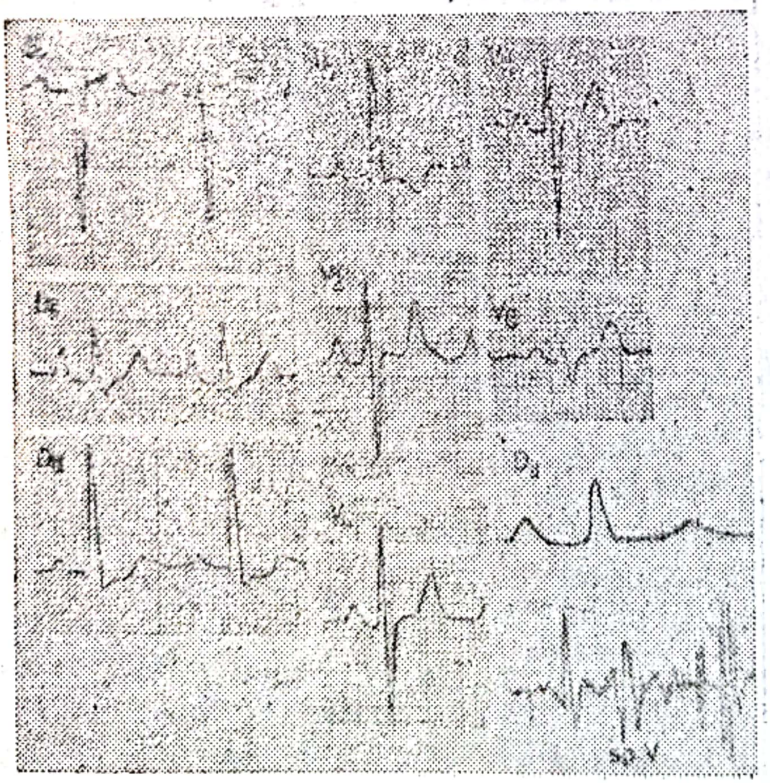


Fig. 10 — Electrocardiograma bolnavei M. A., 30 de ani. Dg.: HTP primitivă. Presiune AP 100—50 mm Hg; rezistență AP 866 dyne/sec/cm^{-5}. Se observă: ritm sinusal, frecvența 80, undele P_{II} de amplitudine mare, imagine rS la D_I, R la D_{III} și V_1, RS la V_3—V_5, undele T negative la V_1. La fonocardiogramă: zgomot IV, zgomot II dedublat.

Scanned with OKEN Scanner

Cînd HTP evoluează spre insuficienţa cardiacă dreaptă, se constată semne radiologice de hipertrofie, apoi dilatare, a VD şi AD. În stadiul de insuficienţă cardiacă congestivă, cînd presiunea diastolică în VS creşte peste 15 mm Hg, se produce o redistribuire a sîngelui pulmonar, care realizează opacifieri în treimea superioară a plămînilor sau imaginea de stază periinfrahilară, aşa-numitul edem pulmonar cu aspect de aripi de fluture („bat wing) (24).

Electrocardiograma contribuie la diagnosticul de HTP apreciindu-i gradul şi, prin anumite particularităţi morfologice, sugerează etiologia sau aspectele patogenice într-un caz dat. Se pot întîlni imagini ale încărcării drepte de tip sistolic sugestive pentru HTP primitivă, imagini ale încărcării de tip diastolic sugestive pentru HTP produsă prin debit circulator mare şi imagini sugestive pentru HTP din BPOC asociată sau nu cu cardiopatie ischemică. ECG ajută, de asemenea, la precizarea asocierii între HTP şi diverse alte boli cardiace: cardiomiopatie, cardiopatie ischemică, valvulopatii ale cordului stîng, cardiopatie hipertensivă.

Încărcarea dreaptă de tip sistolic, sugestivă pentru HTP prin arteriopatie sau prin obstrucţie venoasă pulmonară, se traduce prin următoarele elemente (fig. 10):

— unde P înalte, simetrice, ascuţite, în D_{II}, D_{III}, bifazice, cu partea pozitivă mai mare în V_1—V_2, axul undelor P se orientează între +80° şi +100°, durata lor nu depăşeşte 0,10 sec, fără a se putea face o corelare între înălţimea lor şi gradul creşterii presiunii din AD;

— axul complexelor rapide se situează între +120° pînă la +180°; există unde R înalte în V_1—V_2 (peste 15 mm) amplitudinea lor fiind proporţională cu gradul HTP, iar durata QRS este 0,08—0,12 sec; timpul de apariţie a deflexiunii intrinsecoide, în precordialele drepte este normal sau puţin alungit;

— segmentele ST şi undele T se orientează, de obicei, secundar, avînd axul între —30° pînă la +90°, ceea ce sugerează o HTP severă; o deschidere a unghiului mai mare ca 120° şi negativitatea simetrică a undelor T în V_1—V_2 sugerează HTP de grad mare;

— printre particularităţile semnelor ECG în acest tip de HTP mai pot fi reţinute: proporţionalitatea între gradul modificărilor ECG şi gradul rezistenţei în AP; semnificaţie de gravitate cînd se asociază un bloc major de ramură dreaptă; sensibilitatea denivelării segmentelor ST la testul efortului fizic (Nielsen şi Farar, citaţi de 31).

Încărcarea cavităţilor drepte de tip diastolic este sugestivă pentru HTP produsă de creşterea debitului în circulaţia mică şi se exprimă prin următoarele elemente (fig. 11):

— unde P cu aceleaşi modificări ca la încărcarea de tip sistolic, dar amplitudinea lor este mai mică şi baza mai lărgită;

— complexe QRS cu unde S crestate şi lărgite în D_I, aVL şi V_5—V_6; imagine rsR′ în V_1—V_2; amplitudinea undei R′ şi lărgirea complexului rapid (de obicei peste 0,10 sec.) este proporţional cu gradul HTP;

— segmentul ST şi unda T sînt normale în D_I şi aVL şi orientate de tip secundar în precordialele drepte, în care negativarea ascuţită a lor sugerează ischemie miocardică prin dilatare de încărcare;

Scanned with OKEN Scanner

— un unghi de opoziție între segmentele ST-T și complexele rapide, mai mare de 90° și unde T pozitive în V_4—V_6 sugerează HTP moderată; un unghi mai mic ca 120° și unde T negative pînă la V_5—V_6 sugerează presiuni în AP mai mari ca 100 mm Hg.

Încărcarea atrială și ventriculară dreaptă din HTP secundară BPOC are unele particularități: unde P de tip pulmonar; devierea axului QRS

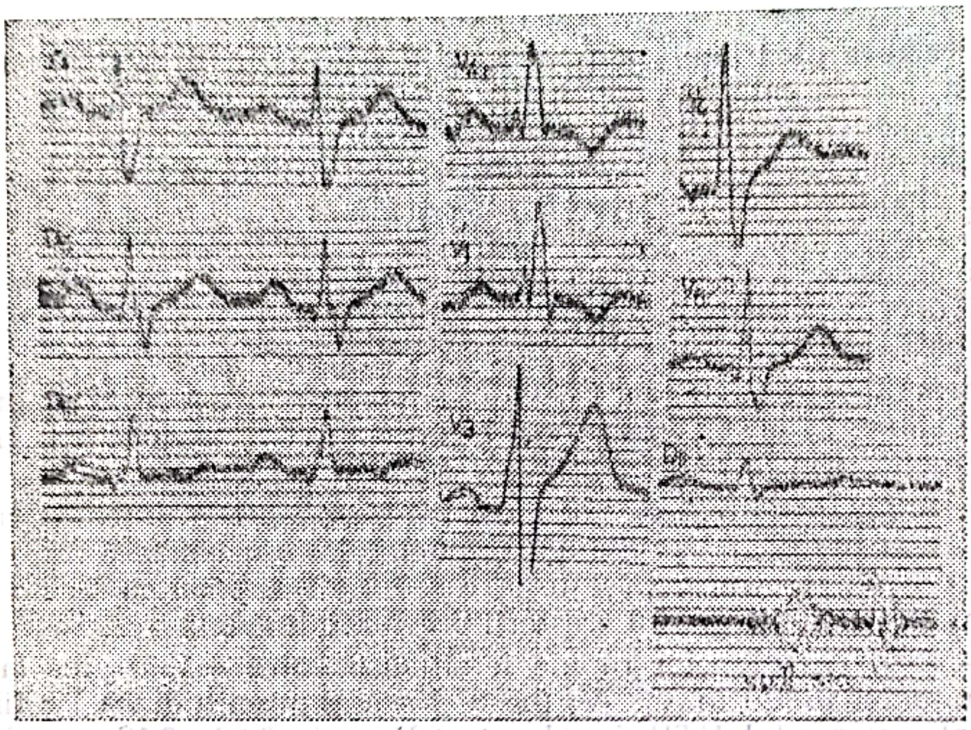


Fig. 11 — Electrocardiograma și fonocardiograma bolnavei V. A., 26 de ani. Dg.: DSA, *ostium secundum*. Presiune AP 55—20 mm Hg. Se observă: ritm sinusal, unde P_{II} și P_{III} mari și lărgite, imaginea BRD (RS la D_I, rsR′ la V_{4r} și V_1, qRs la V_6, baza complexelor rapide 0,12 sec); la fonocardiogramă suflul sistolic și zgomot II dedublat.

proporțională cu gradul HTP, de obicei mai mult ca 110° (dar se descriu și oscilații între —91° și 180° în planul frontal datorită emfizemului și suferinței ventriculului stîng); raportul $R/S<1$ în V_5—V_6, raportul $R/S>1$ în V_1—V_2; aspect RSR′ în V_1—V_2, undă Q în D_{II}, D_{III} și aVF, unde T negative în V_1—V_2 ce exprimă hipoxia și acidoza. Imaginea S din V_1 pînă la V_6 ar fi considerată specifică formei emfizematoase a HTP din BPOC, iar undele T negative în V_5—V_6 sugerează asocierea unei cardiopatii ischemice.

Se mai pot reține printre modificările HTP produse de emfizem, criteriul propus de Silvester și Rubin (24): axul undei $P>60°$, amplitudinea undelor R și $S<0,7$ mv în derivațiile standard, amplitudinea undei $R>0,7$ mV în V_6, unda S în V_4 mai mare cu unda R din V_4r. Se remarcă proporționalitatea între gradul modificărilor ECG (mai ales în V_1—V_2) și gradul HTP, ca și între negativările ascuțite a undelor T și scăderea saturației în O_2 a sîngelui arterial.

În HTP severe se pot înregistra pe ECG și semne de încărcare ventriculară stîngă (Trell, 1974, cit. 31).

Scanned with OKEN Scanner

Dintre tulburările de ritm posibile de întîlnit la bolnavii cu HTP sînt de subliniat: tulburări de conducere atrioventriculară pentru formele de încărcare de debit; ritm atrial vagabond și tahicardii paroxistice supraventriculare pentru formele produse de BPOC; fibrilație atrială mai ales în condițiile asocierii unei cardiopatii a inimii stîngi. Apariția extrasistolelor ventriculare sau a tahicardiei paroxistice supraventriculare în HTP primitivă sugerează agravarea bolii.

Fonocardiograma se folosește în sindromul de HTP ca o metodă auxiliară, care identifică și ajută la diagnosticul diferențial al unor elemente auscultatorii, care apar, de obicei, în HTP manifestă clinic și avansată ca gravitate.

Se poate elucida natura unui ritm în trei sau patru timpi, identificîndu-se dedublarea componentei pulmonare a zgomotului II fără modificări cu inspirația, cu întîrziere față de componenta aortică de peste 0,04 sec, proporțional cu gradul HTP (Apetrei, citat de 4); se poate înregistra clacmentul protosistolic pulmonar cu interval Q—Cl, de obicei peste 0,12 sec; se individualizează zgomotele ventricular III și atrial IV de origine dreaptă, primul precedînd apariția semnelor clinice de insuficiență a VD, iar zgomotul IV atrial indicînd, în general, o presiune telediastolică a VD peste 15 mmHg.

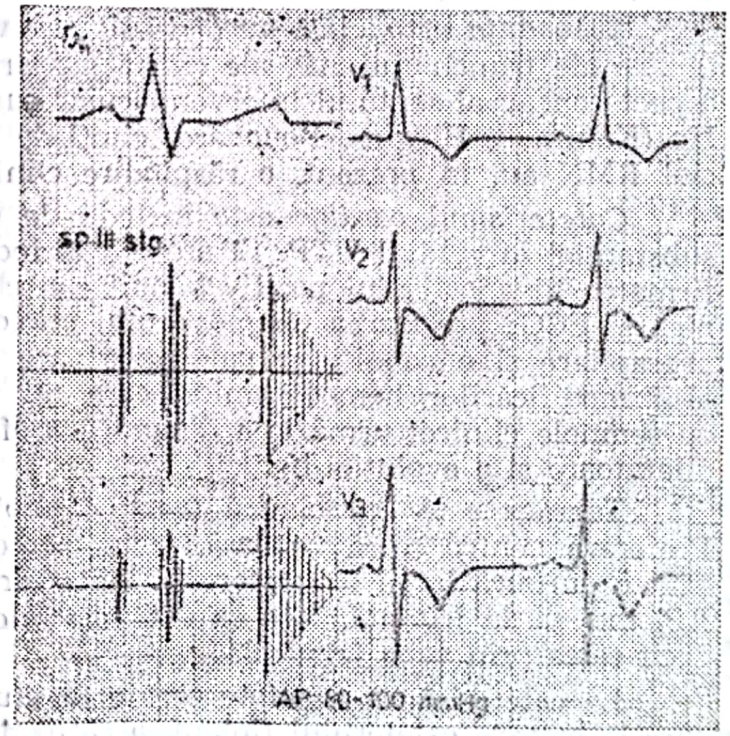


Fig. 12 — Fonocardiograma și electrocardiograma bolnavei T. A., 19 ani. Dg.: DSA, *ostium primum*. Presiunea AP 100—60 mm Hg. Se observă zgomot II de amplitudine mare, zgomot IV atrial drept, suflu protomezodiastolic de regurgitare.

Se mai pot înregistra, de asemenea, pe fonocardiogramă suflul sistolic pulmonar de ejecție, suflul diastolic de insuficiență pulmonară funcțională (fig. 12) și suflul sistolic de insuficiență tricuspidiană organo-funcțională, care apare în HTP severă, indiferent de etiologia acesteia.

Ecocardiograma. În ecocardiografia (eco) mod M se individualizează sindromul de HTP avansată prin modificări ale mișcărilor valvelor pulmonară și tricuspidă. Eco M și eco 2D identifică modificările induse de HTP asupra ventriculului drept, utile pentru diagnosticul etiologic și cel

Scanned with OKEN Scanner

diferențial. Eco Doppler și eco de contrast sînt folositoare pentru diagnosticul șunturilor congenitale asociate cu HTP, prin Doppler putîndu-se calcula, de asemenea, debitul de șunt și cel cardiac.

În HTP importantă fără decompensare cardiacă dreaptă se evidențiază, pe valva pulmonară, scăderea amplitudinii undei „a" sub 2 mm, creșterea pantei „b—c" peste 300 mm/sec, orizontalizarea pantei „e—f" și semiînchiderea mezosistolică a valvei (Weyman, citat de 4). Se alungește, de asemenea, preejecția VD, cu un raport PPE/PE peste 0,30. Parametrii pot fi reversibili la testul cu vasodilatatoare pulmonare (Streian și Drăgulescu, citați de 4). Cînd apare decompensarea cordului drept și creșterea presiunii telediastolice în VD și scăderea gradientului la orificiul pulmonarei, unda „a" redevine pseudonormală, dar persistă celelalte modificări (Cinteză și colab., citați de 4).

La nivelul tricuspidei se poate evidenția un flutter diastolic în regurgitația pulmonară din HTP severă. Alte semne eco sînt mai rare sau nespecifice pentru HTP.

Alte metode. *Angiografia radioizotopică computerizată* permite să se calculeze parametrii funcționali ai ventriculului drept (în special fracția de ejecție) înainte și după vasodilatatoare pulmonare. Scintigrafia cu Taliu-201 evidențiază un ventricul drept hipertrofiat.

Rezonanța magnetică nucleară (RMN) vizualizează modificările anatomice ale trunchiului AP, ale cavităților drepte și ale peretelui VD. Un aspect concav al septului interventricular sugerează HTP de peste 90 mm Hg (Kaufman, Higgins, Bouchard, citați de 4). Aceste metode și în special RMN au, în prezent, o răspîndire clinică limitată în studiul HTP.

Cateterismul cardiac este metoda de examinare care a contribuit substanțial la studiul HTP. El are cîteva indicații specifice în HTP: confirmarea diagnosticului pozitiv bănuit sau chiar enunțat din semnele clinice și ECG; precizarea diagnosticului etiologic cauzal; stabilirea naturii precapilare și a condițiilor patologice care le produc; aprecierea gravității modificărilor hemodinamice, care nu sînt totdeauna proporționale cu semnele clinice; urmărirea dinamică a eficienței unor medicații vasodilatatoare și a evoluției bolii.

Tehnica este cea clasică (vezi capitolul „Cateterismul cardiac"). Preferam pentru calea venoasă, vena mediobazilică stîngă, care, permițînd o curbură largă a cateterului la trecerea din VD pînă în ramurile AP, mai puțin iritantă, face ca extrasistolele să fie mai puțin numeroase decît calea prin vena femurală.

La cateterizările repetate cerute de studiul dinamic al HTP am recurs la metoda cateterului flotant, a cărui diametru de 1,2—1,5 mm permite înregistrări destul de fidele a curbelor și a valorilor presiunilor. Pentru explorarea cavităților inimii stîngi s-a recurs fie la descoperirea arterei scapulare posterioare (care poate fi legată), fie la metoda cateterismului transseptal (27), ori la metoda Seldinger, folosind artera femurală.

La cateterizarea bolnavilor cu HTP sînt valabile cele trei obiective generale: traiectul cateterului, măsurarea presiunilor, dozarea gazelor din sînge, cifrele obținute servind la calcularea rezistenței vasculare, a debitului pulmonar și a altor parametri.

Scanned with OKEN Scanner

Traiectul cateterului poate arăta devieri anormale, cum se întîmplă în HTP secundară încărcării pulmonare generate de șuntul prin defectele septale și prin canalul arterial persistent.

Curbele presiunilor din AP au o pantă ascendentă, care corespunde cu țîșnirea sîngelui din VD în AP și o pantă descendentă, expresie a umplerii trunchiului AP și pe care se află unda dicrotă ce corespunde închiderii valvulelor sigmoide pulmonare; urmează apoi o descreștere mai lentă a pantei descendente pînă la egalarea presiunilor din AP cu presiunile din arteriola precapilară. Pe curba presiunii precapilare se disting elementele curbei atriale stîngi (fig. 13).

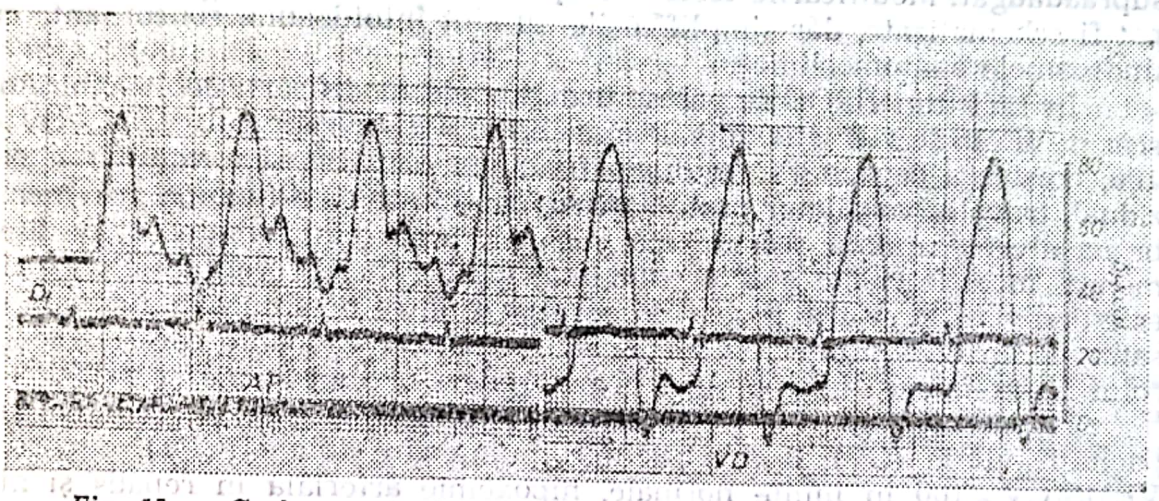


Fig. 13 — Curba presiunilor din AP și VD la bolnava D. A., 30 de ani.

Morfologia curbelor și valorile presiunilor se schimbă în HTP în mod diferit în raport cu etiologia acestui sindrom. Panta ascendentă și prima parte a segmentului descendentei sînt uneori abrupte, cu undă dicrotă înaltă și ascuțită, în HTP primitivă. În hipertensiunea pulmonară secundară obstrucției pe calea de întoarcere se reduce gradientul dintre presiunea AP și presiunea din arteriolă, undele „a" și „v" devenind mai proeminente. Curba HTP secundară încărcărilor pulmonare are partea terminală a pantei ascendente puțin înclinată.

Valorile normale ale presiunilor din circulația mică sînt redate în tabelul I. Creșterea presiunilor se apreciază de obicei după valorile sistolice; se deosebesc creșteri moderate pînă la 50 mm Hg, creșteri medii între 50 și 100 mm Hg și creșteri mari peste 100 mm Hg. Se mai poate face aprecierea valorilor HTP luînd drept criteriu valorile presiunii medii. În practica hemodinamică se mai folosește clasificarea HTP în raport procentual cu valorile presiunii arteriale sistemice.

Saturația în O_2 a sîngelui arterial este scăzută în HTP din BPOC și în alte împrejurări cînd hipoxia are rol patogenic principal. Saturația în O_2 a sîngelui venos scade numai cînd există condiții de hipoxie sau cînd există o încetinire a vitezei circulației de întoarcere.

Pentru măsurarea debitului cardiac se folosește formula clasică Fick. Debitul scade în HTP severe, în faza de insuficiență cardiacă congestivă și în HTP secundare obstacolelor pe calea venoasă de întoarcere.

Rezistența arterială pulmonară se calculează conform formulelor convenționale; valorile normale se situează între 67 ± 23 dyne/sec/cm^{-5}

(3), dar uneori sînt acceptate valori pînă la 100 dyne/sec/cm^{-5}. Acestea cresc proporţional cu gradul obstrucţiei pulmonare şi cu gradul HTP, putînd atinge cifre de zece ori mai mari, apropiindu-se astfel de valorile rezistenţei vasculare sistemice.

Explorări funcţionale respiratorii. Utilitatea testelor funcţionale respiratorii în HTP se referă nu atît la diagnosticul pozitiv, cît mai ales la precizarea etiologiei şi în oarecare măsură a stadiului evolutiv a bolii. Aceste considerente se adresează îndeosebi formelor de HTP în a căror patogenie hipoxia joacă rol de seamă, fie ca factor primar, fie ca factor supraadăugat. Modificările testelor respiratorii în diferitele forme ale HTP pot fi schematizate, dar simplificările nu sînt întotdeauna concordante cu sindroamele anatomoclinice.

În HTP din BPOC se găsesc următoarele modificări: debit expirator scăzut, VEMS scăzut atît în valoarea absolută cît şi raportul VEMS/CV×100, creşterea capacităţii reziduale funcţionale (CRF) şi a volumului rezidual, travaliu ventilator peste normal, capacitate de difuziune prin membrana alveolocapilară scăzută mai ales în forma emfizematoasă; de asemenea, modificări ale gazelor sanguine (cînd raportul ventilaţie/perfuzie este dereglat), o relaţie invers proporţională între presiunea pulmonară şi saturaţia în O_2 şi direct proporţională cu $PaCO_2$, elemente care dovedesc rolul hipoxemiei şi hipercapniei în patogeneza acestei forme de HTP.

La bolnavii cu HTP secundară cifoscoliozei se găsesc: scăderea capacităţii vitale (CV) şi a capacităţii pulmonare totale (CPT), raportul VEMS/CV×100 în limite normale, hipoxemie arterială în repaus şi hipercapnie.

La bolnavii cu HTP din sindromul Pickwick se înregistrează: disfuncţie ventilatorie restrictivă, scăderea volumelor statice proporţional cu gradul obezităţii, diminuarea complianţei toraco-pulmonare, scăderea ventilaţiei/min în repaus, hipoventilaţie globală, accentuarea hipoxemiei şi hipercapniei în timpul somnului.

La bolnavii cu HTP secundară pneumopatiilor interstiţiale (colagenoze, fibroze pulmonare difuze etc.) scade VEMS în valoare absolută, de regulă mai tîrziu, scade raportul VEMS/CV×100, scade difuziunea gazelor prin membrana alveolocapilară mai ales la efort; de obicei se constată o proporţionalitate între gradul HTP şi gradul scăderii CV.

În HTPP testele funcţionale respiratorii sînt, de obicei, normale, dar ele se modifică în fazele avansate, cînd scade capacitatea de difuziune (din cauza obstrucţiei alveolare, a edemului membranei capilare şi a micşorării patului capilar). De regulă există o hiperventilaţie alveolară accentuată de efort, cu posibile tulburări în schimburile gazoase.

TRATAMENTUL HIPERTENSIUNII PULMONARE

În general, HTP cu etiologie bine conturată dispune de un tratament ce se adresează etiologiei, cum este, spre exemplu, corectarea stenozei mitrale, a defectelor cardiace congenitale ce evoluează cu şunt sau a altor factori etiologici dovediţi. Tratamentul HTP secundare BPOC impune reducerea hipoxiei alveolare şi, deci, corectarea tulburărilor de ventilaţie. Bolnavii cu HTP primitivă ridică probleme complexe de tratament de-

Scanned with OKEN Scanner

oarece boala este tardiv descoperită — cînd etapa tulburărilor funcționale vasculare este depășită —, are substrat morfologic greu reversibil și, necunoscîndu-se etiologia, nu se poate găsi o terapie eficientă.

Tratamentul propriu-zis al HTP, în afară de cel etiologic, privește mijloacele medicamentoase care pot modifica tonusul și reactivitatea vasculară pulmonară și, deci, nivelul presiunii arteriale pulmonare.

Trei factori influențează răspunsul vaselor pulmonare la *medicamentele vasodilatatoare:* posibilitatea de relaxare a musculaturii arteriale, reactivitatea subiectului (care face ca răspunsul să fie imprevizibil), starea ventilatorie pulmonară în zona care necesită vasodilatație (37).

Acetilcolina este unul dintre vasodilatatoarele cele mai eficiente asupra circulației pulmonare (Fritts, Harris, Wood, citați de 24), dar folosirea ei în doze foarte mici introduse în AP prin cateter, a fost abandonată din cauza efectelor secundare relativ importante. Lipsa de eficacitate în administrarea orală asupra presiunii arteriale pulmonare a exclus-o din grupul medicamentelor operaționale.

Tolazolina (antagonist alfa-adrenergic) și-a dovedit efectele asupra scăderii presiunii pulmonare atît în formele produse de hipoxie, cît și în formele prin vasculopatie pulmonară; ea devine mai eficientă cînd se asociază cu administrarea de O_2. Folosirea tolazolinei are însă trei inconveniente: nu se cunosc efectele după administrarea pe altă cale decît cea intravenoasă, poate duce la scăderea semnificativă a tensiunii arteriale sistemice, influențează negativ saturația în O_2 a sîngelui arterial (24).

Nitrații, folosiți inițial de Knapp și Gmeiner în anul 1977, sub forma nitroprusiatului de sodiu, se utilizează frecvent sub formă de nitroglicerină injectată sau pe cale linguală cu efecte bune atît în HTP prin hipoxie cît mai ales la formele prin vasculopatie. Pearl și colab. constată după nitroglicerină scăderi ale rezistenței în AP cu 43%, scăderi ale presiunii medii cu 12% și creșteri ale debitului cardiac cu 40% (37).

Pe baza rezultatelor pozitive obținute după testul cu nitroglicerină (2,5—5 mg) injectată lent prin cateter la 30 bolnavi cu HTP recomandăm administrarea isosorbiddinitratului în tratamentul de lungă durată în HTP de origine hipoxică (fig. 14).

Diazoxidul, prezentat ca eficient în scăderea HTP, a fost aproape abandonat din cauza hipotensiunii sistemice accentuate pe care o produce și a riscului de moarte subită prin administrarea sa pe cale intravenoasă (24).

Rezultatele obținute prin administrare de **hidralazină** în HTP sînt neconcludente, efectele sistemice și cele secundare depășesc beneficiul minim pe circulația pulmonară astfel încît administrarea sa reprezintă o situație de excepție.

Blocantele canalelor de calciu (nifedipin, verapamil) inhibă efectele vasoconstrictive ale hipoxiei și reduc direct vasoconstricția pulmonară. Datele din literatură sînt privite ca pozitive (Camerini și colab., Rubin și colab., Jung, citați de 24) în formele primitive de HTP, dar și în formele hipoxice (13, 18). Am practicat testul cu verapamil (Isoptin 5 mg injectat lent prin cateter) la 36 bolnavi cu HTP; s-au observat scăderi ale pre-

Scanned with OKEN Scanner

siunilor sistolice cu 17—20% în formele cu cardiopatii congenitale, în schimb în HTPP și în HTP hipoxică valorile presiunilor sistolice au fost influențate semnificativ numai la 8 cazuri din 23 (fig. 16). Tratamentul cu nifedipin în cură cronică s-a dovedit eficient la 15 din 20 de cazuri la care a fost aplicat (fig. 17).

Captoprilul, inhibitor al conversiei angiotensinei, este considerat de unii ca eficient în scăderea HTP (Ikram Niarkhos, citat de 24) mai ales în formele secundare colagenozelor.

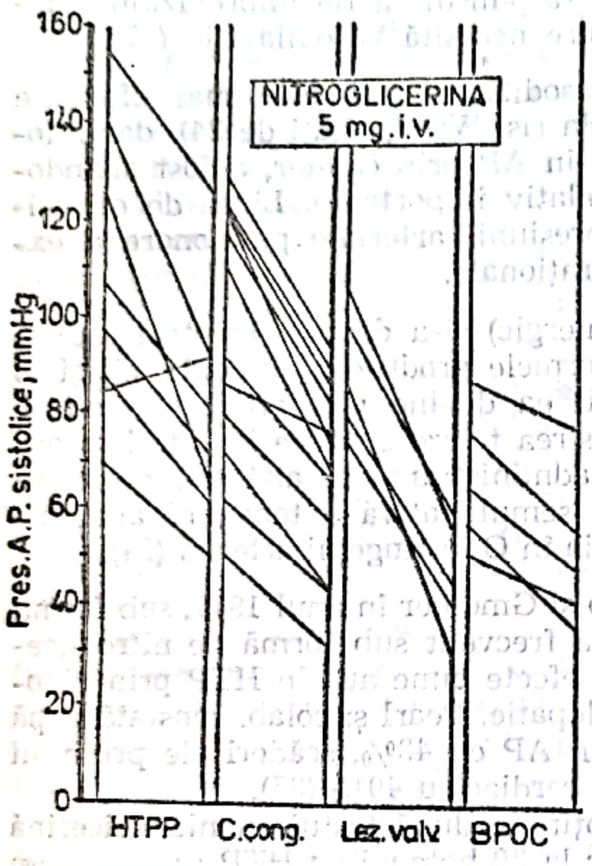


Fig. 14 — Testul cu nitroglicerină la 21 de bolnavi cu diferite forme de HTP. HTPP=hipertensiune pulmonară primitivă. C. cong.=cardiopatii congenitale. Lez. valv.=leziuni valvulare. BPOC=bronhopneumopatie obstructivă cronică.

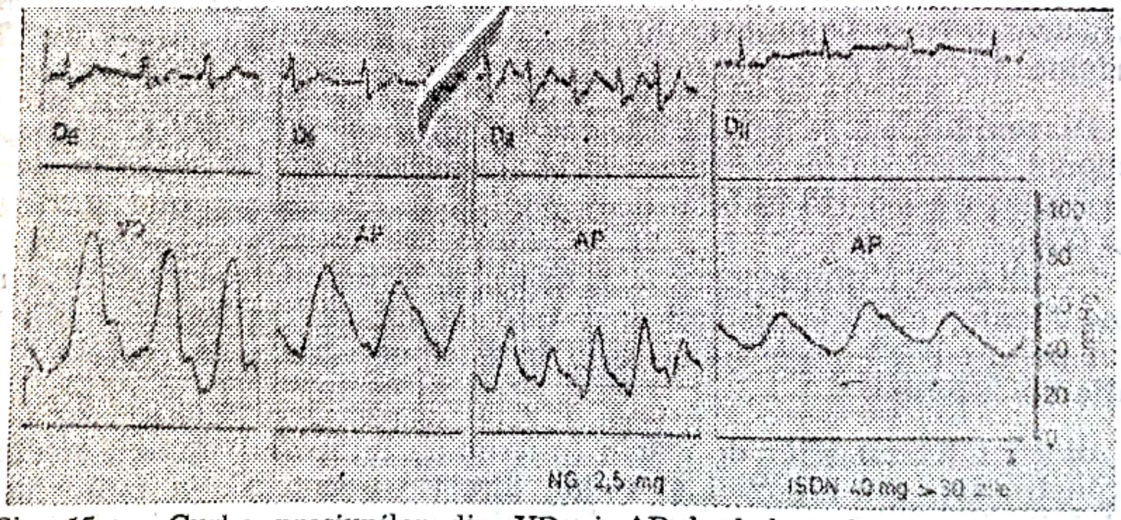


Fig. 15 — Curba presiunilor din VD și AP la bolnavul M.G., 36 de ani. Dg.: DSA cu HTP secundară, presiunea AP 90—45 mm Hg, TA 120—80 mm Hg. O_2 venos 70%, O_2 arterial 90%. La 2,5 mg nitroglicerină injectată lent pe cateter presiunea din AP scade la 43—20 mm Hg, TA 70—30 mm Hg. În cursul tratamentului cu nitriți retard presiunea se menține la 50—30 mm Hg.

În ultimii ani acțiunea *prostaglandinelor* asupra HTP a făcut obiectul unor cercetări de ordin patogenic și terapeutic. Endoteliul vaselor pulmonare este locul principal de sinteză și de inactivare a prostaglandinelor, de unde influența acestora asupra tonusului vaselor pulmonare și asupra căilor respiratorii mici. Unele prostaglandine sînt vasodilatatoare

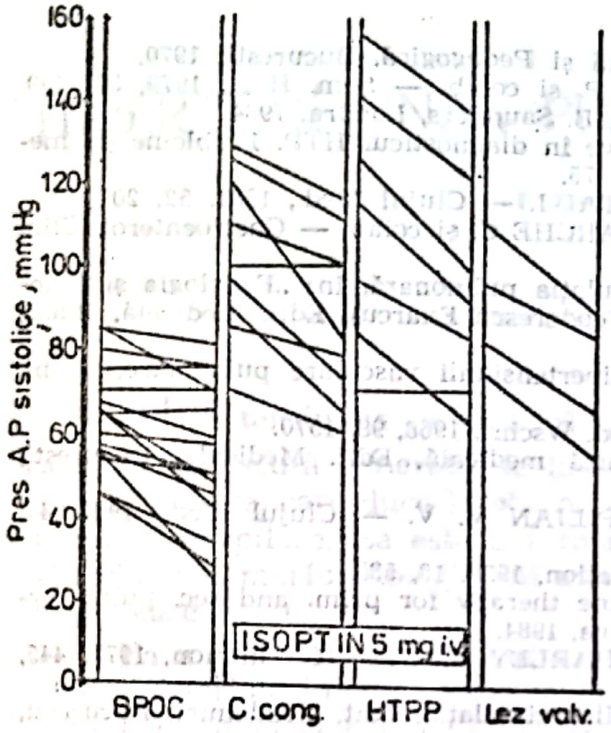


Fig. 16 — Răspunsul valorilor sistolice ale presiunilor din AP la Isoptin 5 mg pe cateter.

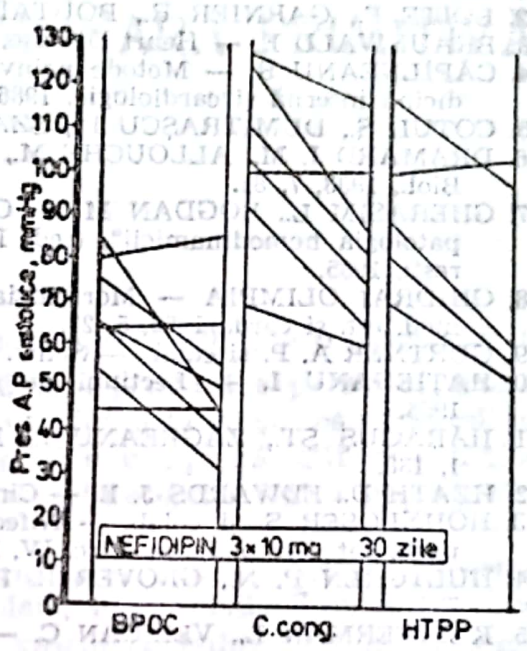


Fig. 17 — Rezultatele tratamentului cu nifedipin, 3×10 mg/24 ore în cură de durată.

(E_2, I_1), iar altele vasoconstrictoare (A_2, F_2). Efectele indometacinei asupra prostaglandinelor a condus la recomandarea introducerii sale în tratamentul HTP (19), mai ales în forma hipoxică, în formele secundare sclerodermiei sau stenozei mitrale (Naeije, Walkins — citați de 24) sau ca test pentru verificarea efectelor curelor cronice cu alte vasodilatatoare.

Unele observații din literatura (Herrera, citat de 24) sau făcute de noi împreună cu Clinica de chirurgie cardiacă din Tg. Mureș (37) susțin că noțiunea de HTP „fixă" care nu răspunde la tratamentul cu vasodilatatoare pulmonare nu trebuie generalizată, ci aplicată mai ales la cazurile de HTP din cardiopatiile congenitale.

Rubin și Peter (1984) au prezentat o privire de ansamblu asupra tratamentului cu vasodilatatoare în diferitele forme de HTP ce merită a fi amintită: formele de HTP primitivă răspund cel mai bine la vasodilatatoare care sînt utile și în formele de HTP hipoxică; folosirea vasodilatatoarelor trebuie individualizată și precedată de verificări prin cateterism cardiac; tratamentul de lungă durată impune utilizarea unui vasodilatator pe cale orală; tratamentul trebuie considerat eficient cînd rezistența arterială pulmonară scade cu cel puțin 20% (fenomen care se sincronizează mai bine cu scăderea presiunii telediastolice în VD), iar debitul cardiac crește sau rămîne neschimbat.

Scanned with OKEN Scanner

BIBLIOGRAFIE SELECTIVĂ

1. BACIU I. — Fiziologie, Edit. Didactică și Pedagogică, București, 1970.
2. BOITE F., GARNIER R., BOUTARD P. și colab. — Sem. Hôp., 1979, 55, 499.
3. BRAUNWALD E. — Heart Disease, W. B. Saunders, Londra, 1984.
4. CĂPÎLNEANU R. — Metode neinvazive în diagnosticul HTP. Probleme de medicină internă și cardiologie, 1986, 5, 75.
5. COTUL S., DUMITRAȘCU D., SZANTAI I. — Clujul Med., 1981, 52, 201.
6. DRAMARD I. M., ALLOUCHE M., MARCHE C. și colab. — Gastroenterol. Clin. Biol., 1983, 7, 81.
7. GHERASIM L., BOGDAN M. — Circulația pulmonară, în: „Fiziologia și fiziopatologia hemodinamicii", (red. I. Teodorescu Exarcu), Edit. Medicală, București, 1985.
8. GHIDRAI OLIMPIA — Morfologia hipertensiunii vasculare pulmonare, Probl. med. int. și card., 1986, 5, 27.
9. GURTNER A. P. și colab. — Schw. med. Wschr., 1968, 98, 1570.
10. HAȚIEGANU I. — Lecțiuni de clinică medicală, Edit. Medicală, București, 1955.
11. HĂRĂGUȘ ȘT., ZĂGREANU I., PAPILIAN V. V. — Clujul Med., 1968, 41, 1, 138.
12. HEATH D., EDWARDS J. E. — Circulation, 1958, 18, 533.
13. HOHNLOSER S. și colab. — Nifedipine therapy for prim. and sec. pulm. hypert., Int. Symp. Pulm. Circ. IV, Praga, 1984, 53.
14. HULTGREN P. N., GROVER R. P., HARLEY R. W. — Circulation, 1971, 445, 759.
15. KLEINERMAN L., VELICAN C. — Mica circulație, Edit. Academiei, București, 1959.
16. LACROIX H., SIMONNEAU G. și colab. — Rev. Prat. Cardiol., 1984, 34, 2613.
17. NICOARĂ OLIVIA — Explorarea funcțională respiratorie în hipertensiunea pulmonară. Probleme de medicină internă și cardiologie, 1986, 5, 93.
18. OKADA O., NAITO T. și colab. — Effect of nifedipin in pulm. circ., Int. Symp. Pulm. Circ. IV, Praga, 1984, 96.
19. PALEVSKY H., FISHMAN A. — Ann. Rev. Med., 1985, 36, 563.
20. PĂRĂU I., ZĂGREANU I. — Hipertensiunea arterială pulmonară și factorii imunoserici, Probleme de medicină internă și cardiologie, 1984, 4, 157.
21. RĂDULESCU D., COVALCIC R. — Curs de radiologie clinică, Lit. I.M.F., Cluj-Napoca, 1983.
22. REEVES J., GROVER F., ROBERT F. — Progress in Cardiology, 1975.
23. RIVIER I. și colab. — Arch. Mal. Coeur, 1972, 65, 7, 787.
24. RUBIN LEWIS J. — Pulmonary Heart Disease, M. Nijhoff Publ., Boston, 1984.
25. SIELBER M., KATZ L. — Heart Disease, New York, 1975.
26. SING SAN JANG și colab. — From Cardiac Cathet. Data to Hemodyn. Parametres F. A. Davies Comp. USA, 1978.
27. SOULIÉ P., SERVELLE M., FORMAN J. et colab. — Arch. Mal. Coeur, 1961, 54, 5, 481.
28. SZANTAY I., COTUL S., TĂMAȘ I. et colab. — Rev. Roum. Med. Int., 1972, 9, 135.
29. THEODORE J., BURCKE C. — Chest, 1986, 89, 4.
30. THOMAS D. și colab. — Cardiologie, 1984, 34, 47, 2623.
31. ZĂGREANU I. — Hipertensiunea arterială pulmonară esențială, Edit. Dacia, Cluj-Napoca, 1978.
32. ZĂGREANU I. — Istoricul circulației pulmonare, Cluj. Med., 1984, 2, 26.
33. ZĂGREANU I., DUMITRAȘCU D. L. — Med. Int., 1985, 37, 2, 131.
34. ZĂGREANU I., DUNCEA C., RUSU D., CĂPÎLNEANU R. — Med. Int., 1987, 39, 4, 333.

Scanned with OKEN Scanner

CAPITOLUL XXXIX

HIPERTENSIUNEA PULMONARĂ PRIMITIVĂ

I. ZAGREANU

Hipertensiunea pulmonară primitivă (HTPP) este o afecțiune de cauză necunoscută generată de îmbolnăvirea primară a peretelui arterelor pulmonare, care duce la obstrucția vasului și la creșterea presiunii arteriale precapilare. Ea este o formă de HTP complexă, atît prin tabloul său clinic și morfopatologic, cît mai ales prin eterogenitatea împrejurărilor în care apare.

Ea a fost descrisă în literatură sub diferite denumiri ca: hipertensiunea arterială idiopatică (Evans și colab., 1953), boala Raynaud pulmonară (Chapman și colab., 1957), boală vasculară pulmonară hipertensivă (Harris, 1961), hipertensiunea pulmonară solitară (Nielsen și Fabricius, 1961), hipertensiunea arterială pulmonară primară (Bogaert și Hegglin, 1962), arteriopatie pulmonară plexiformă (plexogenă) (Wagenvoort, 1970) și, în sfîrșit, hipertensiunea arterială pulmonară primitivă (Comisia experților O.M.S., 1975) (32). Ultima denumire se bazează pe necunoașterea cauzei bolii și pe un tablou morfopatologic specific. Ambele caracteristici definitorii impun o oarecare rezervă, deoarece, pe de o parte încep să fie cunoscuți unii factori etiologici, iar pe de altă parte tabloul morfopatologic se întîlnește și în alte forme de HTP.

Frecvența HTPP a fost apreciată la 0,25—2,8% din cateterismele inimii drepte, la 0,6—3% dintre necropsiile cu boli cardiopulmonare sau la 0,8—2% dintre necropsiile neselecționate (OMS, 1985), la 15% pe materialul de cateterisme a clinicilor medicale din Elveția (15), la 12% din materialul clinicilor de cardiologie și la 6% din consultațiile ambulatorii pentru boli cardiovasculare.

Hipertensiunea pulmonară primitivă este o boală a vîrstei tinere (37) între 20 și 40 de ani; sînt descrise și o formă „infantilă", precum și cazuri rare după vîrsta de 50 de ani (fig. 1). Boala apare cu o mare predominanță la femei, datele din literatură arătînd o incidență de 82,80% pentru femei și numai 17,20% pentru bărbați, cifre apropiate de cele găsite în studiul nostru (37).

Scanned with OKEN Scanner

Cercetările de *epidemiologie* arată că HTPP se întîlnește mai frecvent la: copii născuți în așezări situate la altitudini înalte (2, 12, 17, 23), printre sportivii ce se antrenează la altitudini mari (12), persoane ce folosesc unele medicamente anorexigene (8), contraceptive orale (8, 25, 28) sau ceaiuri de anumite plante (15, 16, 34).

FIZIOPATOLOGIE

HTPP are la bază două mari particularități ale circulației pulmonare: gradientul arteriovenos mic și prezența segmentului alveolocapilar. Aceste două elemente permit influențarea circulației arteriale pulmonare de către circulația venoasă și de ventilația pulmonară. Spre deosebire de alte forme de HTP care recunosc mecanisme patogenice variate, constricția arteriolelor pulmonare reprezintă mecanismul patogenetic inițial al HTP primitive, generat, probabil, de un mecanism neurogen cu răspuns inițial bun la ganglioplegice.

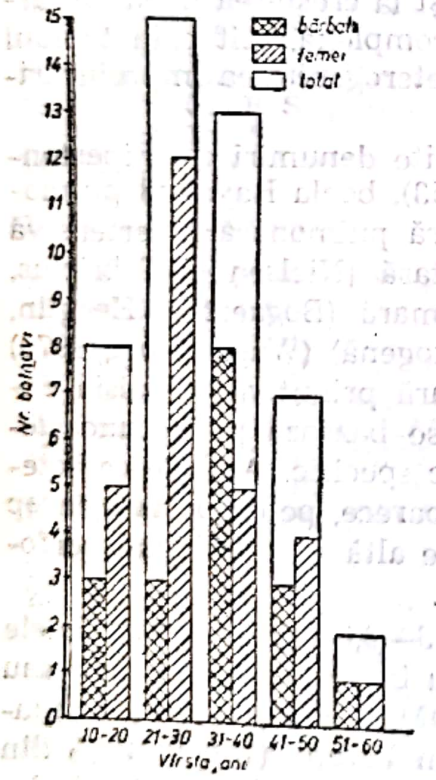


Fig. 1 — Repartiția cazurilor de HTP primitivă din statistica personală pe categorii de vîrstă și sex.

Sub aspect fiziopatologic HTPP se încadrează în grupul hipertensiunilor pulmonare de cauze vasculare arteriale. Ea se poate prezenta sub diferite variante clinico-patogenetice: funcțională (aproximativ 45% din cazuri), familială (30%), forma asociată bolii Raynaud (10), o formă cu evoluție malignă (10%) și o formă congenitală (5% din cazuri). În această ultimă situație HTP se datorește persistenței structurii anatomice de tip fetal în vasele pulmonare (fig. 2).

Scanned with OKEN Scanner

MORFOPATOLOGIE

Modificările întîlnite sînt variate și se pot rezuma la îngroșarea pereților arterelor, ateroame pe trunchi și pe ramurile principale ale AP, calcifieri, dilatări ale vaselor etc. Cele mai importante modificări se localizează în ramurile lobulare și în arteriolele precapilare. Ele au fost sistematizate de Heath și Edwards în șase grade ce reprezintă în același timp stadii evolutive ale bolii (11) (vezi „Morfopatologia HTP").

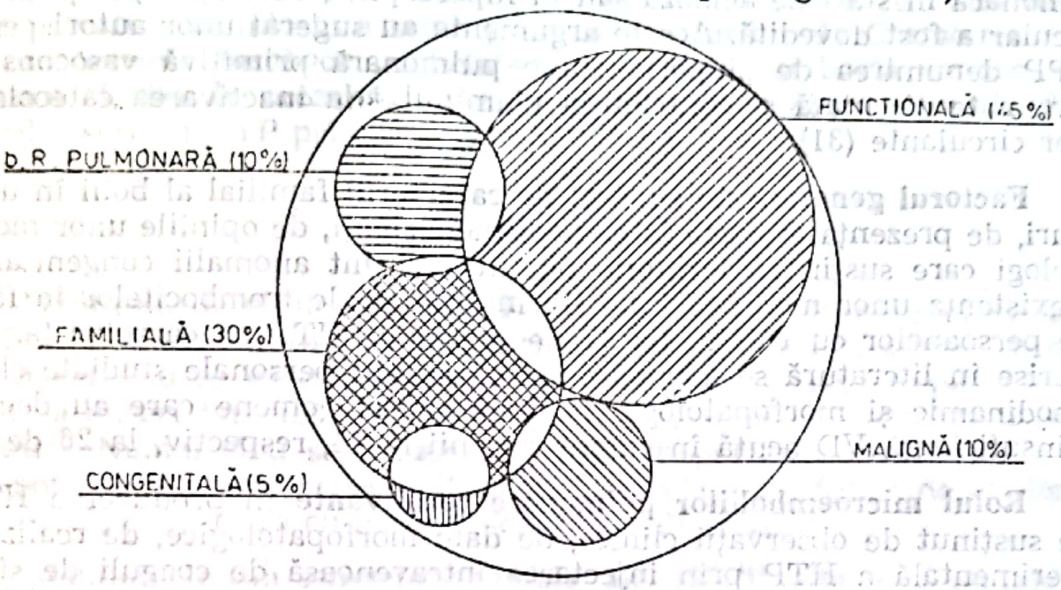


Fig. 2 — Formele de HTP primitivă și intricarea lor.

Modificărilor morfopatologice de gradul 1 sau 2 le corespund presiuni în artera pulmonară de 40—70 mm Hg, celor de gradul 3 valori între 60 și 80 mm Hg, iar gradelor 4—6 presiuni sistolice peste 80 mm Hg.

În timp ce structura venelor pulmonare nu este modificată semnificativ, în plămîni se constată depuneri de hemosiderină și fibroza pereților alveolari, la miocard hipertrofia peretelui VD și creșterea greutății inimii cu peste 30% și uneori ateroscleroză coronară; în organele mari se pot identifica semne de reacție imună.

Modificările morfopatologice descrise imprimă, în funcție de predominanța lor, unele particularități care permit clasificarea HTPP în trei variante: forma prin arteriopatie congenitală, în care domină hipertrofia mediei; forma prin arteriopatie primară cu predominanța leziunilor plexiforme și forma obliterativă, în care predomină microtromboemboliile recidivante generate de tulburări în fibrinoliză și coagulare. În HTP ce apare după folosirea anorexigenelor se mai constată depuneri de hemosiderină în leziunile plexiforme și obstruarea arteriolelor pulmonare cu un material trombotic, neîntîlnit în alte hipertensiuni pulmonare (15).

ETIOPATOGENIE

Printre factorii etiopatogenici mai importanți ai HTPP sînt studiați în prezent: vasoconstricția arteriolară pulmonară, terenul familial, microemboliile recidivante, hipoxia de altitudine, reacțiile autoimune, folosirea unor medicamente anorexigene, a contraceptivelor orale sau a unor ceaiuri medicinale.

Scanned with OKEN Scanner

Vasoconstricţia localizată predominant la arteriolele lobulare ar implica următoarea succesiune de procese: hiperactivitatea sistemului nervos simpatic, creşterea tonusului vascular, vasospasme şi modificări vasculare structurale. Argumentele în favoarea acestui mecanism patogenetic sînt multiple: capacitatea reactivă a mediei arteriolare de a se contracta sau relaxa sub tolazolin, nitraţi sau acetilcolină; asocierea bolii cu sindromul Raynaud, cu feocromocitom; creşterea presiunilor din artera pulmonară în stări de acidoză sau în hipercapnie, cînd apariţia spasmului vascular a fost dovedită. Aceste argumente au sugerat unor autori pentru HTPP denumirea de „hipertensiune pulmonară primitivă vasoconstrictivă". Este discutată şi contribuţia plămînului la inactivarea catecolaminelor circulante (31).

Factorul genetic este sugerat de caracterul familial al bolii în unele cazuri, de prezenţa acesteia la gemeni monozigoţi, de opiniile unor morfopatologi care susţin că leziunile plexiforme sînt anomalii congenitale şi de existenţa unor modificări ale fibrinolizei şi ale trombocitelor în familiile persoanelor cu HTPP. La 47 de cazuri de HTP cu caracter familial descrise în literatură se adaugă două observaţii personale studiate clinic, hemodinamic şi morfopatologic la două surori gemene care au decedat cu insuficienţă VD acută în cursul sarcinii la 24, respectiv, la 26 de ani.

Rolul microemboliilor pulmonare recidivante în producerea HTPP este susţinut de observaţii clinice, de date morfopatologice, de realizarea experimentală a HTP prin injectarea intravenoasă de coaguli de sînge, de asocierea bolii cu hipertensiune portală şi de prezenţa unor modificări ale coagulării la bolnavii cu HTP primitivă (20, 33). La factorul mecanic indus de tromboembolism se adaugă o vasoconstricţie pulmonară generală mediată de histamină, serotonină şi alte substanţe ce apar în astfel de împrejurări.

Factorul imunologic este sugerat de asocierea HTP primitive cu boli a căror patogeneză autoimună este dovedită (sclerodermie, lupus eritematos, poliarterită nodoasă) şi de apariţia bolii odată cu hipergamaglobulinemia, fenomenul L.E. şi proteinuria în cadrul unor viroze la unele specii de animale (26).

Hipoxia de altitudine ca factor patogenetic pentru HTPP a fost implicată datorită frecvenţei mari a bolii la copiii ce se nasc şi cresc în aşezări situate în Anzii Cordilieri, Pamir sau Himalaia (2, 23), la sportivi deplasaţi pentru a se antrena la altitudini înalte (12) sau printre soldaţii armatei indiene transmutaţi în Himalaia cu prilejul conflictului chino-indian din anul 1962. Dereglări ale fibrinolizei şi hipoxie cerebrală sînt asociate acestei forme de HTP primitivă.

Legătura dintre folosirea **medicamentelor anorexigene** şi HTPP a fost studiată plecîndu-se de la observarea creşterii incidenţei bolii în Germania, Austria şi Elveţia, în perioada folosirii pe scară largă a preparatului Aminorex şi rărirea cazurilor după retragerea medicamentului (7). S-a dovedit că acest medicament acţionează prin microemboli generaţi de efectul lor lipolitic, prin vasoconstricţia simpatică şi prin hipoventilaţia alveolocapilară pe care o produce.

Scanned with OKEN Scanner

În afara factorilor etiopatogenici semnalați, au mai fost reținuți ca probabili semnificativi și alții. Rolul contraceptivelor orale a fost implicat datorită creșterii incidenței HTPP la femeile tinere care folosesc aceste medicamente, mai ales la acelea cu cardiopatii congenitale. Rolul cloramfenicolului, al sulfamidelor și a hipoglicemiantelor orale de tipul biguanidelor nu a fost dovedit în mod convingător și, la fel, nici rolul indometacinului în utilizare obstetricală (Dolens și colab., 1981). O atenție deosebită a fost acordată cercetărilor care au aprofundat legătura dintre HTP primitivă și folosirea semințelor sau ceaiurilor de *Crotalaria fulva* sau din *Senecio Jacoboca,* ambele avînd legătură cu boala venooclusivă hepatică (4, 36). În prezent se discută o posibilă legătură între creșterea cuprului seric și HTP primitivă (2).

TABLOU CLINIC

Manifestările clinice ale HTPP în etapele sale inițiale sînt necaracteristice. Bolnavii, de obicei femei tinere, sînt fatigabili, afirmă dispnee pentru care nu se găsește o explicație după datele examenului obiectiv, pot avea dureri toracice nespecifice și, de multe ori, sînt etichetați drept nevrotici. Numai cînd se instalează o HTP importantă manifestările clinice pot avea oarecare specificitate și, în corelare cu datele de explorare neinvazivă, pot sugera cu mare probabilitate diagnosticul.

Simptomele sau semnele generale ale HTPP sînt reprezentate de dispnee, durere toracică, sincope, hemoptizii, voce răgușită, cianoză, degete hipocratice, poliglobulie, și, eventual, fenomene psihice.

Dispneea este simptomul care determină, de obicei, bolnavul să se consulte. Ea apare inițial la eforturi fizice mari, apoi ia caracter progresiv, apărînd la eforturi din ce în ce mai mici, în repaus, devine nocturnă și, în cele din urmă, obligă la adoptarea poziției de ortopnee. Dispneea se asociază în 50% din cazuri cu sincope de efort și este nelipsită în forma tromboembolică recidivantă. Hiperventilația compensează deficitul ventilator; ea se explică prin dereglarea funcției receptorilor juxtacapilari ai plămînului și este atenuată de blocarea nervului vag (37).

Durerea toracică este uneori prezentă și se aseamănă cu angina pectorală, prin localizarea retrosternală, prin caracterul constrictiv și prin asocierea cu anxietatea. Ea apare la efort, iradiază în ambele extremități superioare și cedează la nitroglicerină. Faptul că se însoțește de cianoză i-a adus numele de „angor coeruleus". Durerea toracică specifică poate avea mai multe explicații: scăderea debitului sistemic (din cauza reducerii volumului circulației pulmonare cu peste 40%); insuficiența coronară relativă produsă de fixitatea debitului cardiac; compresia arterei coronare drepte de trunchiul AP dilatate sau de VD; distensia anevrismală a trunchiului arterei pulmonare; vasoconstricția coronariană alcalotică (care poate explica în parte și modificările segmentelor ST—T). Durerea precordială ar fi prezentă la o proporție relativ mare de bolnavi — între 20 și 43% (13).

Sincopa de efort sau echivalentele sale apare în 25 pînă la 50% din cazuri. Sincopa este prezentă în HTPP de grad mare și se datorește unui mecanism reflex, cu punct de plecare din neuroreceptorii situați în pe-

Scanned with OKEN Scanner

rețiI arterelor pulmonare, care, pe cale vagală, produc o scădere a presiunii arteriale sistemice, a debitului circulator pulmonar și inhibarea bătăilor inimii.

Hemoptizia apare rar și sugerează forma tromboembolică recidivantă a HTPP. Hemoptizia se explică prin ruperea varicelor mucoasei bronhice sau a dilatărilor anevrismale ale arteriolelor pulmonare, prin infarct pulmonar sau prin dereglări ale circulației bronhice colaterale. Hemoptizia a fost întîlnită la 20% dintre subiecții studiați de noi, avînd caracterul sputei hemoptice, cu cantități mici de sînge, roșu, aerat. La acești bolnavi presiunea sistolică în AP a fost > 100 mmHg.

Vocea răgușită, disfonia, apare în formele avansate ale bolii cînd AP foarte dilatată produce, prin comprimarea recurentului, paralizia corzii vocale stîngi. Același mecanism poate genera tuse uscată, iritativă, care, greșit interpretată, sugerează o cardiopatie a inimii stîngi.

Cianoza se întîlnește, de obicei, în etapele avansate cu valori ale AP>80 mmHg; se localizează la degete, față, buze și, mai rar, pe torace. În geneza cianozei participă o componentă periferică și una centrală. Componenta periferică este reprezentată de poliglobulie și de valorile mici ale debitului cardiac cu desaturare periferică accentuată. Componenta centrală poate fi realizată prin mai multe mecanisme: tulburări ale raportului ventilație/perfuzie, deschiderea anastomozelor dintre arteriolele și venele pulmonare, constituirea unui șunt dreapta-stînga, prezența unui „*foramen ovale*" deschis prin ridicarea presiunilor în AD. Cianoza se reduce la testul de încărcare cu O_2. Împreună cu dispneea și angina pectorală cianoza alcătuiește o triadă caracteristică în diagnosticul HTPP.

Degetele hipocratice reprezintă un semn ce apare în fazele avansate ale HTPP sau cînd ea evoluează cu cianoză ori cu poliglobulie. Hipertrofia ultimelor falange și lărgirea conexiunilor arteriovenoase de la acest nivel sînt produse de hipoxie, de infecția bronhopulmonară cronică sau de poliglobulie.

La 50% din cazurile de hipertensiune pulmonară primitivă se descriu simptome psihice: depresie, anxietate, adevărate psihoze, fenomene ce se pot explica prin scăderea debitului cerebral.

Examenul obiectiv cardiovascular poate releva unul sau mai multe semne, care, însumate și corelate cu datele de istoric, sugerează un sindrom de HTP. Uneori pot fi prezente și semne de insuficiență cardiacă dreaptă, aparent fără cauză.

Modificarea zgomotelor inimii se rezumă la accentuarea intensității zgomotului II și la dedublarea lui. Accentuarea intensității zgomotului II este un semn constant și se datorește creșterii amplitudinii vibrațiilor componentei pulmonare, sub influența valorilor ridicate a presiunii diastolice din AP. Vibrațiile componentei pulmonare au amplitudine mai mare decît vibrațiile componentei aortice.

Dedublarea zgomotului II apare în faza avansată a bolii, exprimînd întîrzierea relativă a evacuării VD. Întîrzierea vibrațiilor componentei pulmonare a zgomotului II și apariției precoce a vibrațiilor componentei aortice, sînt explicațiile posibile ale dedublării. Dedublarea zgomotului II poate apărea numai în inspirație sau după efort fizic. În insuficiența VD avansată, dedublarea zgomotului II nu se lărgește la inspirație, deoa-

Scanned with OKEN Scanner

rece ventriculul ineficient nu se adaptează la creşterea debitului din inspiraţie. În stadiul de insuficienţă cardiacă congestivă, dedublarea poate deveni paradoxală.

Dedublarea zgomotului II a fost întîlnită de noi la 67,74% dintre bolnavii studiaţi, de obicei la acei cu presiune sistolică în AP>100 mmHg. Valorile ridicate ale presiunilor diastolice din AP (media 58 mmHg) şi mai ales faptul că unii dintre bolnavi aveau presiunea diastolică în VD peste 8 mm Hg, susţin rolul insuficienţei ventriculare drepte ca factor cauzal al acestei dedublări.

Clacmentul protosistolic de tip pulmonar se percepe la bolnavii a căror presiune sistolică în AP este > 100 mmHg, dar el nu reprezintă un semn de gravitate, distensia AP sau mobilitatea valvulelor sigmoide fiind modificate încă de la începutul bolii.

Zgomotul III ventricular drept (galopul ventricular) exprimă o etapă avansată în evoluţia HTPP. Media presiunilor sistolice din VD, la bolnavii la care a fost perceput zgomotul III, a fost 94 mmHg, iar presiunea diastolică din VD s-a situat peste 8 mmHg în 22,58% din cazuri. Prezenţa galopului VD şi persistenţa lui după tratament cu cardiotonice indică un prognostic rezervat, indiferent de vîrsta bolnavilor sau de gradul hipertensiunii din circulaţia mică.

Prezenţa zgomotului atrial sugerează valori mari ale presiunii sistolice din AP, media în cazurile noastre fiind de 109 mmHg. Semnificaţia clinică a galopului atrial este evident mai puţin gravă decît a galopului protodiastolic.

Un suflu sistolic de ejecţie de gradul 2—3 cu localizare în spaţiul II intercostal stîng, se poate percepe pînă la 2/3 din bolnavi. Semnificaţia sa trebuie corelată cu factorii locali de scurgere a sîngelui printr-o AP uşor dilatată la o viteză crescută.

În unele cazuri se mai poate decela un suflu sistolic de regurgitare, localizat în zona VD, expresia unei insuficienţe tricuspidiene organofuncţionale.

Unul dintre cele mai semnificative semne auscultatorice ale HTPP îl reprezintă suflul protodiastolic fin, aspirativ, localizat în spaţiile III—V i.c. stîng, pe linia sternală. Acest suflu întîlnit de unii autori în 40% din cazuri (12) a fost auscultat la 43,54% dintre bolnavii studiaţi de noi (fig. 3), sugerînd o HTP de grad mare (<100 mmHg) şi gradient diastolic la orificiul AP de aproximativ 50 mmHg. După administrarea de cardiotonice şi hipotensoare s-a observat o atenuare şi chiar dispariţie trecătoare a acestui suflu diastolic.

La examenul clinic cardiac şi electrocardiografic se înregistrează destul de frecvent, tulburări de ritm: extrasistole ventriculare sau supraventriculare, tahicardii paroxistice atriale sau ventriculare, blocuri atrioventriculare de gradele I—III etc. Tulburările de ritm se explică prin leziuni ale ramurilor coronarelor care irigă nodulul sinusal sau zona de joncţiune atrioventriculară sau prin mecanisme reflexe neuroumorale.

Valorile presiunii arteriale sistemice sînt de obicei în limite normale sau moderat scăzute din cauza debitului cardiac mic. Presiunea arterială diferenţială poate fi mai mică din cauza tensiunii sistolice joase şi a presiunii diastolice la limita superioară a normalului, fapt ce evocă o vasoreglare compensatoare.

Scanned with OKEN Scanner

Examenul obiectiv al aparatului respirator este normal în HTP. Frecvent se întîlnește, chiar în repaus, tahipnee moderată, care se prelungește neobișnuit după efort mic. Tusea cu expectorație și ralurile crepitante sau subcrepitante pot apărea în faza avansată a bolii, cînd se supraadaugă infecții sau complicații vasculare pulmonare.

În evoluția HTPP severe pot apărea semne de insuficiență ventriculară dreaptă acută sau cronică, de obicei după complicații infecțioase sau tromboembolice pulmonare. Eficiența tratamentului cardiotonic cu diuretice vasodilatatoare sau anticoagulante este de obicei limitată.

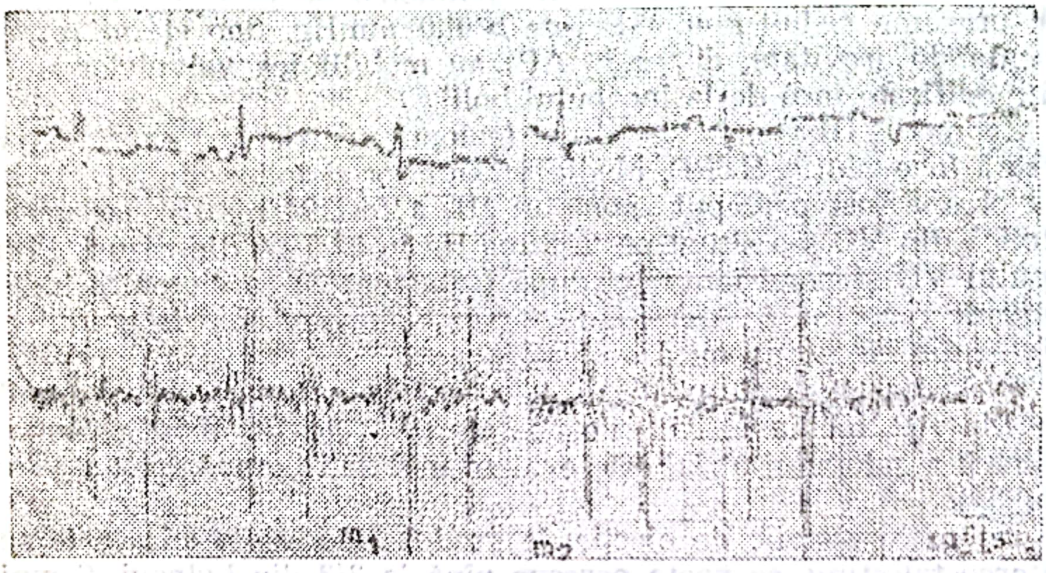


Fig. 3 — Fonocardiogramă. Înregistrare în spațiul III i.c. stg. la bolnava C. M., 47 de ani, cu HTP primitivă, în evoluție de 17 ani (presiunea AP 130—50 mm Hg). Se observă: zgomotul IV atrial drept, amplitudinea vibrațiilor zgomotului I și zgomotului II crescută, suflu protodiastolic legat de P_2. Boala evoluează bine sub tratament cu verapamil, presiunea AP menținîndu-se la 100—40 mm Hg.

EXPLORĂRI PARACLINICE

Examenele biologice pun adesea în evidență: poliglobulie (de obicei proporțională cu gradul cianozei), uneori creșterea ureei în sînge, creșterea dehidrogenazei lactice (interesînd îndeosebi fracțiunile 1—3 și mai puțin fracțiunile hepatice LDH_5), intensificarea adezivității plachetare, creșteri ale inhibitorilor fibrinolizei, scăderea activității fibrinolitice a serului și scăderea fibrinolizei în peretele venos. Modificări în sistemul fibrinolitic se constată și la membrii familiilor din care provin bolnavii cu HTP primitivă.

O gamă largă de explorări paraclinice sînt necesare pentru diagnosticul pozitiv și stadial al HTPP și ele sînt în parte comune cu cele folosite în explorarea sindromului de HTP (vezi capitolul „Hipertensiunea pulmonară"). Datele obținute prin metodele de laborator trebuie interpretate în corelație cu contextul clinic, cu elementele din anamneză și în raport cu evoluția bolii.

Radioscopia sau teleradiografia toracică ajută la diagnostic prin elemente negative: absența unor imagini de bronhopneumopatie sau de

infarct pulmonar, a modificărilor de stază ori de scleroză interstițială, a imaginilor de cord stîng patologic sau prin elemente pozitive: lărgirea trunchiului AP, dilatarea arterelor pulmonare în regiunile hilare, hipertransparența cîmpurilor pulmonare, silueta inimii lărgită la nivelul atriului și ventriculului drept.

Semnele radiologice cele mai constante sînt: hipertransparența difuză, omogenă, a întregului parenchim și îngustarea sau dispariția imaginilor arterelor periferice. Lărgirea arcului AP, pulsații hilare expansive, lărgirea diametrului ramurii descendente a AP dreptă la peste 20 mm sau alungirea distanței dintre bifurcația arterelor pulmonare drepte și stîngi la peste 13 mm, constituie în același timp semne radiologice importante de HTP.

Angiografia pune în evidență dilatarea VD și AP, încetinirea timpului de trecere a substanței de contrast, prin vasele cu lumenul îngust, aspect filiform pe ramurile periferice, venele pulmonare nedilatate, dimensiunile AS și VS normale. Încetinirea circulației explică unele suprapuneri ale timpilor de umplere la nivelul vaselor pulmonare, la inima stîngă și chiar la aorta ascendentă, toate acestea devenind vizibile atunci cînd vasele pulmonare nu sînt încă evacuate de substanța de contrast. Contrastul între dilatarea expansivă a trunchiului AP și a ramurilor sale și hipovascularizarea periferică și a rețelei venoase sugerează imaginea unui copac fără frunze (fig. 4).

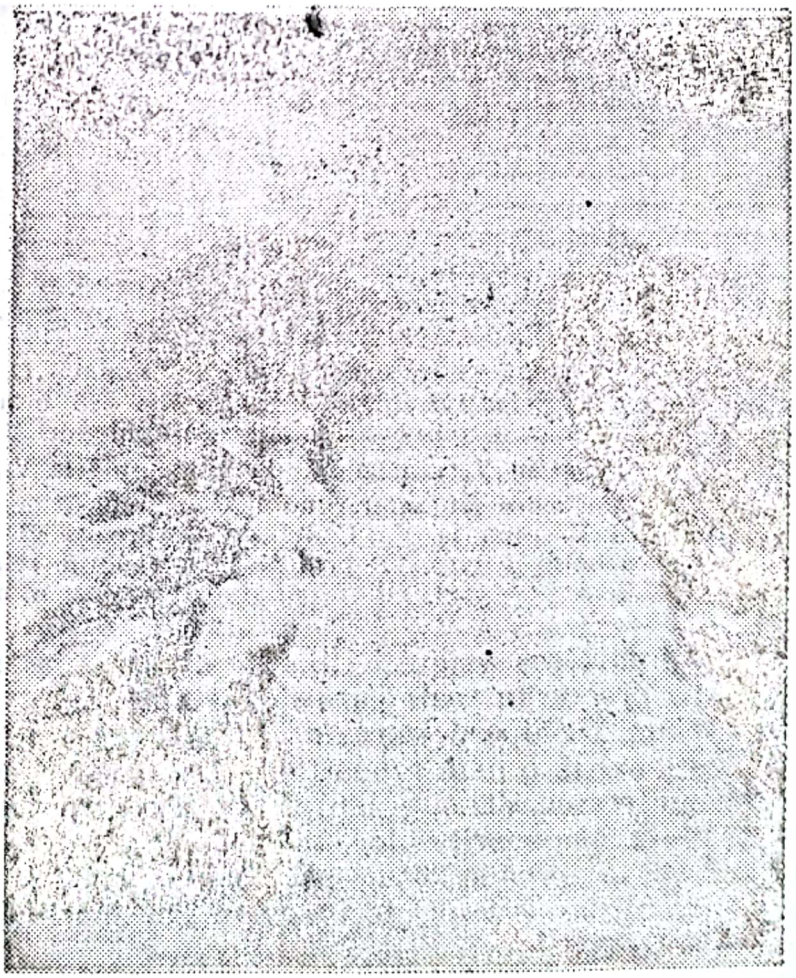


Fig. 4 — Angiografia pulmonară la bolnav de 34 de ani, cu HTP primitivă (presiunea AP 124—60 mm Hg). Se observă imaginea radiologică de „copac desfrunzit" pe hemitoracele drept.

Scanned with OKEN Scanner

Arteriografia pulmonară selectivă efectuată în special cînd se suspectează un factor tromboembolic, precizează dimensiunile și lumenul arterelor, eventual sediul și mărimea embolilor, lărgirea arteriolelor, dilatarea ramurilor și a ramificațiilor arterelor pulmonare.

Semnele electrocardiografice ale HTPP se încadrează, cu unele particularități, în tabloul ECG a încărcării atriale și ventriculare drepte de tip sistolic (vezi „Electrocardiograma în HTP"). Se înregistrează, astfel, modificări ale undelor P, a complexelor QRS, a segmentelor ST și ale undelor T, tulburări de ritm și tulburări de conducere.

Studiul sintetic al modificărilor ECG în HTPP permite unele observații cu valoare în diagnostic și în urmărirea evoluției:

— aspectul ECG de supraîncărcare VD de tip sistolic se înregistrează la peste 50% din bolnavi, asociindu-se de obicei cu presiuni sistolice în VD>100 mmHg (fig. 5):

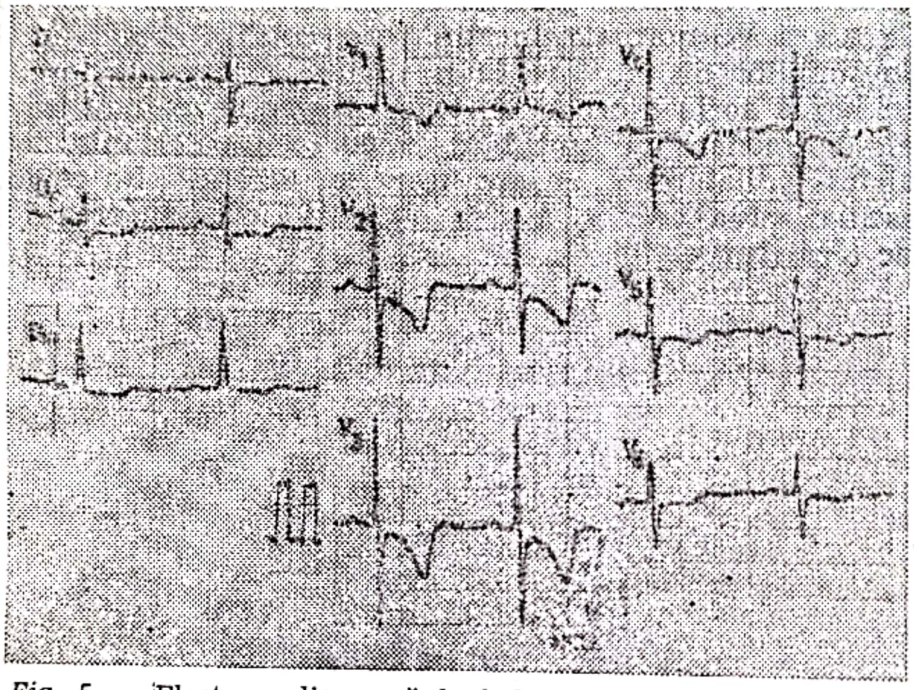


Fig. 5 — Electrocardiogramă la bolnava C. M., 47 de ani, cu HTP primitivă (presiunea AP 100—40 mm Hg), evoluînd de 17 ani. Se observă: complexe rapide de tip rS în D_I, R în D_{III} și în V_1; aspect RS de la V_2 pînă la V_6, amplitudinea cea mai mare (30 mm) fiind la V_3; unde T negative simetrice de la V_1 pînă la V_5. Concluzie: încărcare VD de tip sistolic la o bolnavă cu HTP primitivă cu evoluție relativ bună sub tratament cu vasodilatatoare (hipazin, nifedipină).

— devierea axului QRS spre dreapta, între +120 pînă la +180° se observă practic în toate cazurile; schimbarea axului electric în decurs de cîteva luni cu hiperdevierea dreaptă, sugerează o evoluție severă a HTPP;

— există o netă proporționalitate între gradul modificărilor ECG de supraîncărcarea VD și gradul rezistenței arteriale pulmonare;

— apariția aritmiilor, fie prin creșterea excitabilității sau a blocurilor AV, la aproape 25% din bolnavi, sugerează agravarea HTP, existența unei insuficiențe respiratorii severe sau apariția insuficienței ventriculare drepte.

Scanned with OKEN Scanner

Fonocardiograma obiectivează, de regulă, semnele ce se percep la auscultație, fiind un document util pentru urmărirea evoluției lor. Se înregistrează schimbări în amplitudinea și durata vibrațiilor zgomotelor cardiace, vibrații anormale, expresie a zgomotelor supraadăugate sau a suflurilor. Din analiza raportului dintre durata intervalelor ce separă unda Q de clacmentul protosistolic sau de componenta mitrală a zgomotului I și valorile presiunilor, se pot face aprecieri asupra gradului HTP și asupra evoluției bolii. Intervalul Q — clacment protosistolic este direct proporțional cu gradul HTP. Analiza raportului dintre durata intervalului ce separă cele două componente de vibrații ale zgomotului II și presiunile sistolice sau diastolice la un calculator „Hewlatt Packard 9820" arată un paralelism între durata acestuia și valorile presiunilor. La intervale A_2—P_2 de peste 0,06 sec. corespund presiuni sistolice în AP de peste 100 mmHg. Analiza raportului dintre intervalul ce separă clacmentul de vibrațiile mitrale ale zgomotului I și valorile presiunii sistolice din AP la același calculator constată lungimea intervalului M_1—Cl proporțională cu valoarea presiunii sistolice din AP. La intervale M_1—Cl alungite corespund presiuni sistolice mari în arterele pulmonare și invers (34).

Datele înregistrate de apexocardiogramă, jugulogramă și ecocardiografie, sînt similare cu cele semnalate în sindromul de HTP.

Explorările funcționale respiratorii înregistrează, de regulă, o funcție ventilatorie normală, în discordanță cu rezultatele probelor ventilatorii din HTP secundare, de exemplu, în BPOC, stenoza mitrală sau insuficiența ventriculară stîngă. Capacitatea vitală este, de regulă, normală. Volumul rezidual este puțin crescut (1,3—2,3 l), există o hiperventilație de repaus sau scăderea capacității de difuziune a CO_2. Valorile medii ale hiperventilației alveolare se ridică la 6,5—7 l/m. Hiperventilația alveolară este rezultatul ocluziei arteriolare, creșterii spațiului mort, scăderii debitului în capilarele pulmonare sau instalării unui circuit respirator anormal produs de schimbarea raportului ventilație/perfuzie. Acest dezechilibru se accentuează la efortul fizic, care mărește gradientul alveolo-arterial al oxigenului, producînd și hipoxie.

Capacitatea de difuziune este normală sau scăzută. Scăderea capacității de difuziune a CO_2 se explică prin edemul membranei capilare, prin obstrucția parțială alveolară, dar mai ales prin micșorarea patului capilar și a debitului pulmonar.

Sindromul biologic secundar scăderii perfuziei alveolare este reprezentat de modificările saturației în O_2 a sîngelui arterial sau venos. Saturația în O_2 a sîngelui arterial este rareori normală, mai frecvent scăzută, în jur de 90%. Scăderea este accentuată după efort fizic, posibil prin accentuarea șunturilor dreapta-stînga sau prin alterarea raportului ventilație/perfuzie. Scăderea saturației în O_2 în sîngele venos este mai mare cînd HTP primitivă evoluează cu insuficiență cardiacă congestivă.

Scintigrama pulmonară poate arăta lipsa de fixare (zone hipocaptante) a substanței radioactive, care pot fi solitare și mari sau multiple și mici. Nu se poate stabili un raport direct între intensitatea modificărilor scintigrafice și gradul hipertensiunii pulmonare (20). În forma tromboem-

Scanned with OKEN Scanner

bolică a HTPP se pot identifica scintigrafic multiple zone hipocaptante pulmonare, care într-un context clinic pot sugera existența tromboembolismului recurent.

Cateterismul cardiac este metoda de explorare ce confirmă sau infirmă diagnosticul clinic sau paraclinic de HTPP. El pune în evidență creșterea valorilor presiunilor în AP, creșterea rezistenței vasculare pulmonare, absența hipertensiunii în venele pulmonare, absența unor cardiopatii congenitale sau ale inimii stîngi, absența unei pneumopatii, situații frecvente ce ar putea genera HTP secundară. Ridicarea presiunilor sistolice peste 30 mmHg, a celor diastolice peste 20 mmHg, reprezintă un semn obligatoriu pentru a se enunța diagnosticul de HTP. În raport cu gradul creșterii presiunii sistolice, se deosebește o HTP primitivă de grad mic, definită prin valori sistolice între 31 și 49 mmHg, una de grad mediu, cu valori sistolice între 50 și 99 mmHg și o HTP severă, la care valorile presiunii sistolice se situează între 100 și 130 mmHg. Aprecierea se poate face procentual la valorile presiunii arteriale sistemice. În observațiile noastre presiunea sistolică cea mai mare a fost 160 mmHg, presiunea diastolică cea mai ridicată a fost de 90 mmHg, iar rezistența arterială pulmonară de 1 142 dyne/sec/cm^{-5}.

Presiunea sistolică din VD este identică cu presiunea sistolică din AP. În faza avansată a HTPP cînd se realizează o stenoză relativă la orificiul AP, se poate delimita un gradient sistolic de 10—30 mmHg între presiunea din VD și AP. Presiunea diastolică din VD este mult timp în limite normale (3—6 mmHg), iar ridicarea ei la peste 7 mmHg sugerează instalarea insuficienței cardiace congestive. Presiunea medie din AD crește, dar nu proporțional, pe măsura încărcării circulației mici. Presiunea medie din capilarele pulmonare este normală și acest parametru este esențial pentru diagnosticul diferențial cu forma globală a HTP, care este secundară suferințelor inimii stîngi.

Sub aspectul morfologiei curbei presiunii compartimentelor circulației mici sînt de semnalat următoarele caractere (fig. 6): unda „a" din curba atriului drept are amplitudine înaltă; curba din VD are platoul despicat cu prima parte mai înaltă; curba din AP are unda contracției ventriculare ascuțită, panta ascendentă și panta descendentă a segmentului umplerii AP sînt abrupte, unda dicrotă se situează pe treimea inferioară a pantei descendente. Curba are un aspect identic la înregistrări succesive din trunchiul pulmonarei pînă la cîmpul pulmonar periferic, unde se poate reliefa „amputarea curbei". Această amputare exprimă angajarea cateterului în arteriola precapilară și înregistrarea unei presiuni capilare normale. Pulsul alternant pe curba presiunii din AP se poate observa în unele cazuri (12).

Scăderea presiunii din arterele pulmonare la testul încărcării cu oxigen sau la acetilcolină indică menținerea elasticității vasculare și capacitatea arteriolelor pulmonare de a se dilata. Testul efortului fizic ridică presiunile din AP, cu excepția cazurilor ajunse în stadiul de insuficiență cardiacă cronică congestivă, sau a formelor în care restricția patului arteriolocapilar este mai mică decît 2/3. Acest test are semnificație deosebită, cunoscut fiind faptul că în stările fiziologice, efortul nu ridică presiunea din AP. Priscolul, acetilcolina, nitritul de amil scad presiunea din cir-

Scanned with OKEN Scanner

culația mică. Morfina produce creșteri moderate ale presiunilor din AP și ușoară scădere a presiunii sistemice. Înregistrarea unei curbe de presiune în AP a cărei morfologie seamănă cu curba pulsului alternant este un semn preclinic de insuficiență ventriculară dreaptă.

Rezistența arterială pulmonară crește de 10—15 ori față de valorile normale, egalînd sau chiar depășind rezistența arterială sistemică. Valoarea cea mai mare înregistrată de noi a fost 2 200 dyne/sec/cm^{-5}, într-o observație în care presiunea în AP era de 100/70 mmHg, debitul 3,5 l/m și tensiunea arterială umerală 120/70 mmHg.

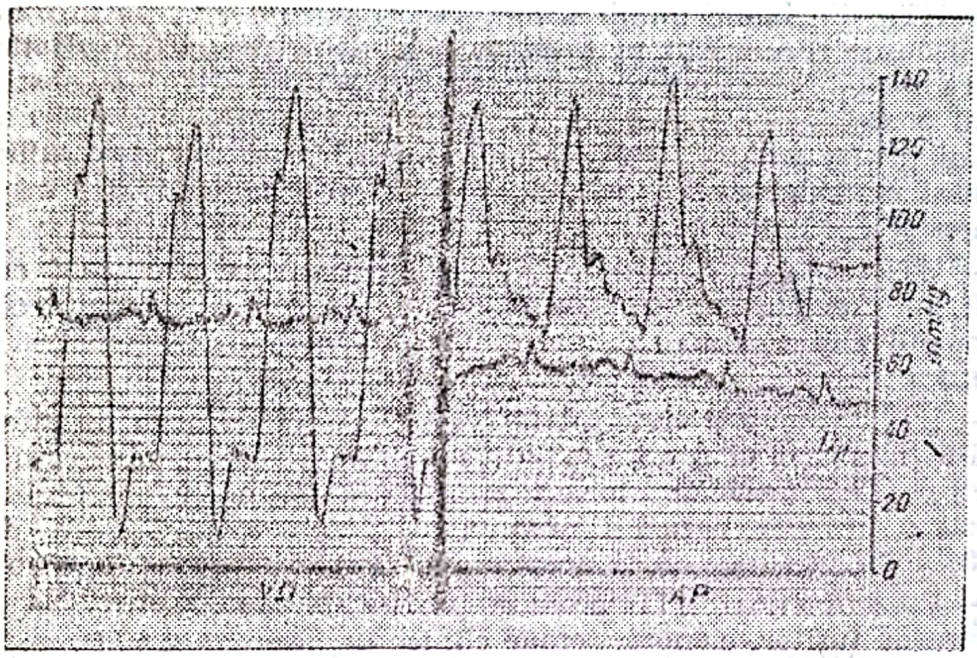


Fig. 6 — Curba presiunilor din AP și VD la bolnava C. M., 36 de ani. Dg.: HTP primitivă. Se observă: presiunea telediastolică ridicată în VD, panta ascendentă și panta descendentă, pînă la unda dicrotă, a curbei presiunii din AP abruptă, apoi lentă, valoarea presiunilor sistolice 130 mm Hg, a presiunilor diastolice 60 mm Hg; valorile presiunilor au scăzut în ultimii ani sub tratament cu verapamil sau nifedipină, la aproximativ 100 mm Hg.

Saturarea sîngelui arterial scade la 93—90%, iar cea a sîngelui venos la 65—70%. Saturația sîngelui arterial în O_2 cea mai joasă observată de noi, a fost 74% și s-a înregistrat la un bolnav cu valori ale presiunii în AP de 125/75 mmHg, rezistență vasculară pulmonară de 1 023 dyne/sec/cm^{-5} și semne de insuficiență cardiacă congestivă. Desaturarea în oxigen a sîngelui arterial poate fi prezentă și în absența insuficienței cardiace, explicîndu-se prin șunturile arterioarteriale din plămîn. Saturația în O_2 a sîngelui venos amestecat cea mai joasă în cazurile noastre a fost de 50% la un bolnav cu cianoză intensă, poliglobulie și insuficiență cardiacă ireductibilă. Scăderea saturației în O_2 în sîngele venos se explică prin hipoxie alveolară și prin pierderi la periferie. Desaturarea periferică ridică diferența arteriovenoasă la peste 7 volume la sută.

Debitul cadiac este, de obicei, normal sau moderat scăzut și scade evident cînd se instalează insuficiența VD. Valorile debitului cardiac cresc

Scanned with OKEN Scanner

după cardiotonice. Indexul cardiac se reduce cu 1/3, iar indexul bătaie cu 1/2 față de valorile normale. De obicei se observă un raport invers proporțional între valorile presiunii sistolice din AP și debitul cardiac, presiunilor mari corespunzîndu-le un debit mic și invers.

DIAGNOSTIC DIFERENȚIAL

Diagnosticul diferențial al HTPP se face în primul rînd cu hipertensiuni pulmonare secundare, de departe cele mai numeroase.

— HTP din bolile inimii stîngi, în special din stenoza mitrală, este relativ ușor de recunoscut prin anamneză, elemente de auscultație, examenul radiologic, electrocardiografic sau ecocardiografic. Diagnosticul diferențial poate deveni mai dificil cînd există o insuficiență sau o stenoză tricuspidiană organofuncțională secundară HTP primitive, dar sediul, propagarea și mai ales modificarea intensității suflului cu fazele respirației sînt sugestive.

— HTP secundară cardiopatiilor congenitale ce evoluează cu șunt, poate fi, de asemenea, recunoscută prin particularitățile datelor obținute la examenul clinic și mai ales la explorarea neinvazivă (examen radiologic, ecocardiografic etc.).

— HTP cronică tromboembolică este extrem de greu de diferențiat de HTPP, mai ales cînd aceasta este rezultatul tromboembolismului mic și repetitiv. Deși datele de istorie și scintigrafia pulmonară de perfuzie pot fi sugestive, în multe cazuri diferențierea dintre cele două forme de HTP necesită biopsie pulmonară și uneori nici acest examen nu este hotărîtor.

— Prezența unei HTP produsă de BPOC este ușor de recunoscut: anamneză de tușitor, cianoză, semne clinice de bronșită și enfizem, explorări respiratorii mult modificate și, în ultimă instanță, prezența factorilor de risc; pneumopatiile interstițiale, silicoza, tuberculoza pulmonară evoluează cu valori moderat crescute ale presiunii sistolice din circulația mică.

Alte multe forme de HTP secundară, cum sînt cele din fibrozele pulmonare interstițiale, colagenozele pulmonare (sclerodermia, lupusul eritematos), vasculite (poliarterita nodoasă, arterita Takayasu), granulomatozele pulmonare se exclud prin semnele generale și de laborator care definesc boala respectivă; la fel sînt eliminate și HTP din sindromul Pickwick și alte stări de hipoventilație alveolară.

EVOLUȚIE ȘI PROGNOSTIC

Evoluția și prognosticul HTPP sînt severe, în afara unor forme extrem de rare, în care sînt implicate unele medicamente anorexigene; decesul se produce în medie în 3—4 ani de la apariția simptomatologiei, dar durata perioadei asimptomatice, pînă cînd boala devine manifestă, nu se poate preciza. Decesul se produce uneori subit, după un acces sincopal sau după o investigație hemodinamică invazivă, de obicei prin aritmii. Mai rar, o insuficiență cardiacă dreaptă refractară, precipitată de tromboembolii pulmonare terminale sau de infecții pulmonare, reprezintă cauza decesului.

Scanned with OKEN Scanner

În 1966, Moga și Zăgreanu au descris o formă specială de HTPP denumită funcțională, atribuită unei vasoconstricții pulmonare pasagere, uneori total reversibilă. Urmărirea de către autori a 33 observații timp de 20 de ani, sub tratament vasodilatator, a arătat o evoluție spre agravare — și constituirea unei HTPP la 5 cazuri —, evoluție staționară la alte 11 cazuri și reversibilitate completă, cu normalizarea presiunilor în AP la alte 12 cazuri. Studiul clinic și hemodinamic îndelungat al autorilor citați sugerează că, pe lîngă HTPP cu evoluție relativ rapid progresivă și prognostic grav, ar exista și o formă funcțională a acesteia, cu evoluție relativ benignă (36) (fig. 7—8).

TRATAMENTUL HTPP

Tratamentul HTPP, în condițiile necunoașterii factorilor etiologici și a etapelor inițiale ale bolii, este puțin eficace și influențează rareori evoluția naturală a afecțiunii. În prezent, în afara tratamentului insuficienței cardiace congestive, necesar în etapele finale ale bolii, trei metode terapeutice sînt disponibile: tratamentul vasodilatator, tratamentul anticoagulant și transplantul de cord-plămîn.

Medicamentele vasodilatatoare par active atunci cînd o vasoconstricție în arteriole sau în arterele musculare contribuie semnificativ la producerea hipertensiunii pulmonare. Pentru a cîntări șansele eficienței acestor medicamente se recomandă efectuarea în prealabil a biopsiei pulmonare (Fishman, 1982).

Dintre vasodilatatoare au fost folosite: hidralazina, phentolamina, isoproterenolul, diazoxidul, nifedipina, tolazolina și nitrații. Rezultatele din literatură sînt inconstante la diazoxid și tolazolină și mai promițătoare la hidralazină și nifedipină. Deosebirile de rezultate semnalate se explică prin faptul că cercetările s-au efectuat pe stadii diferite ale HTPP (modificări vasculare reversibile sau nereversibile), pe loturi mici de pacienți și prin faptul că există și componente individuale în răspunsul la tratament. De asemenea, răspunsul la medicația vasodilatatoare din cursul cateterismului nu este întotdeauna identic cu răspunsul la tratamentul de durată. În ultimul timp blocanții canalelor de calciu, în special nifedipina și inhibitorii enzimei de conversie constituie medicația preferată pe termen lung în HTPP.

Medicația anticoagulantă reprezintă o alternativă terapeutică la medicația vasodilatatoare, atunci cînd aceasta nu dă rezultate sau cînd pe baza datelor clinice și paraclinice se suspectează o HTP prin embolism pulmonar recurent. Unii autori prescriu, aproape de regulă, anticoagulante întrucît numai 1/2 din cazurile etichetate drept HTPP sînt arteriopatii plexogene, pe cînd restul sînt HTP tromboembolice. În plus, trombozele *in situ*, cu afectarea suplimentară a patului vascular pulmonar, sînt extrem de frecvente în etapele avansate ale HTPP.

Transplantul de cord-pulmon, ca mijloc de tratament în HTPP severă este modalitatea terapeutică cea mai recentă și cea mai promițătoare. Mortalitatea operatorie de aproximativ 30% și supraviețuiri de cîțiva ani reprezintă, cu toate dificultățile tehnice transplantului, un posibil procedeu terapeutic eficace în viitorul apropiat.

Scanned with OKEN Scanner

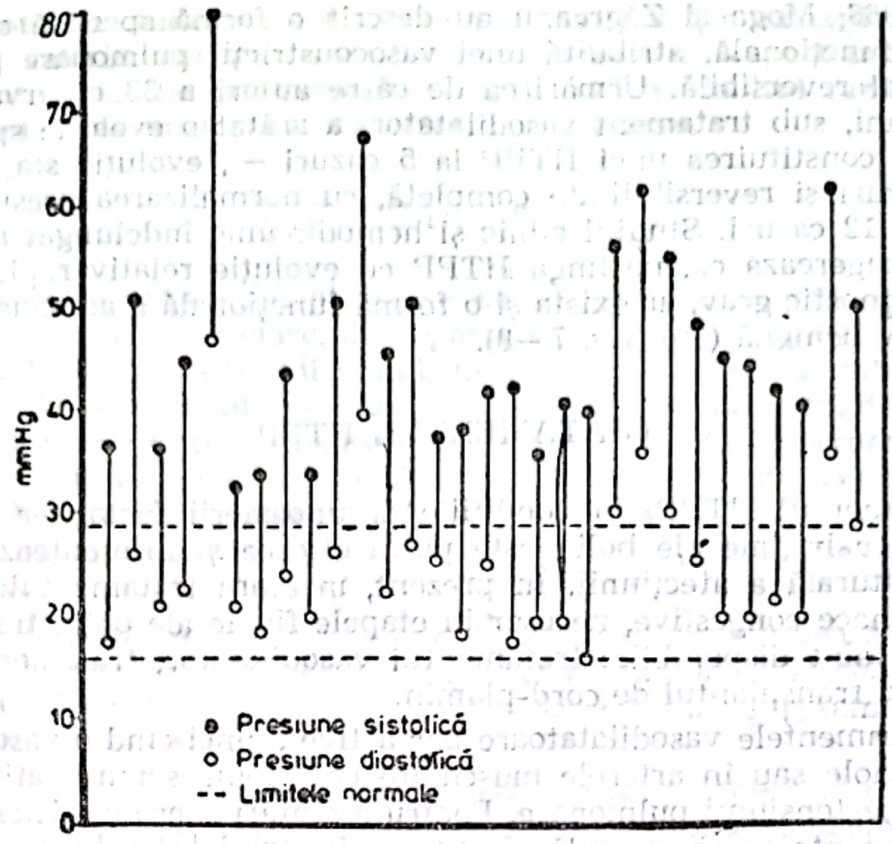


Fig. 7 — Valorile presiunilor sistolice și a presiunilor diastolice la 30 de bolnavi cu HTP funcțională, urmăriți o perioadă de 20 de ani.

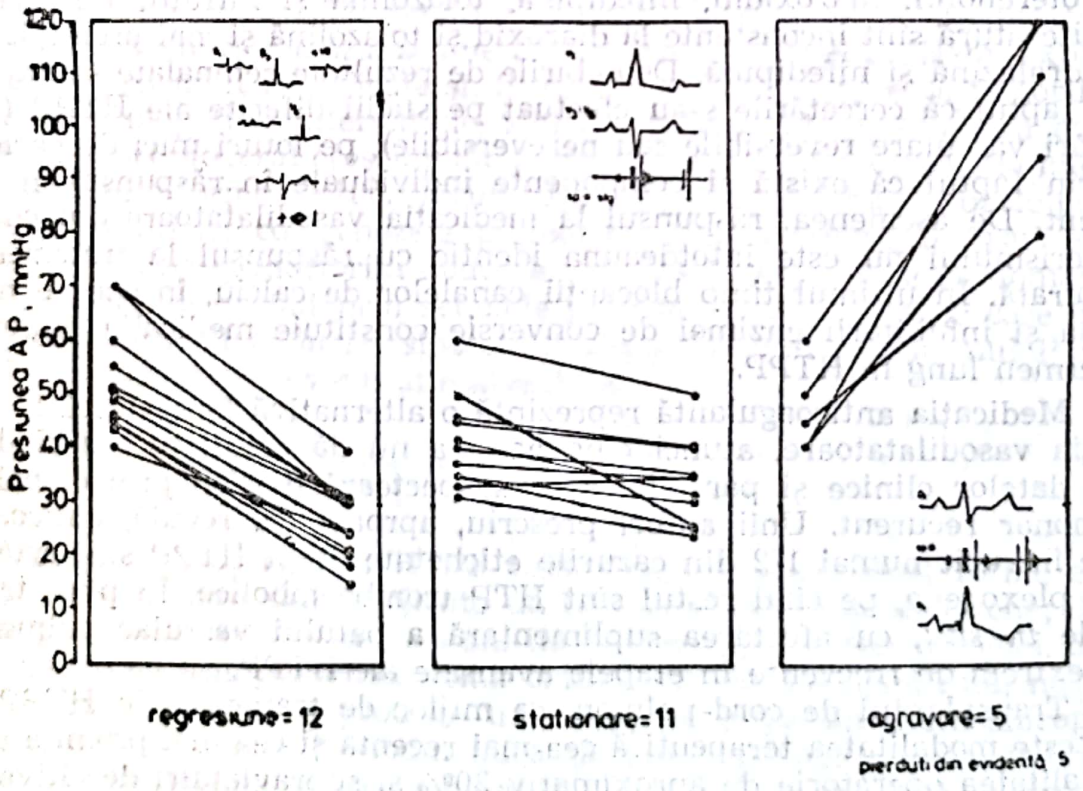


Fig. 8 — Evoluția HTP funcționale la 28 de bolnavi urmăriți timp de 20 de ani.

BIBLIOGRAFIE SELECTIVĂ

1. AHMED T., SCKNER M. — Respiration, 1985, 47, 243.
2. ARIAS-STELLA, SALDANA J. — Circulation, 1963, 28, 915.
3. BRAS C., HILL K. R. — Lancet, 1956, 2, 161.
4. BRAUNWALD E. — Heart Disease, W. B. Saunders, Londra, 1984.
5. DELAHAYE J. şi colab. — Actualités cardiovasc. medico-chir., Paris, 1970.
6. GHERASIM L., BOGDAN M. — Circulaţia pulmonară, în „Fiziologia şi fiziopatologia hemodinamicii" (red. I. Teodorescu Exarcu), Edit. Medicală, Bucureşti, 1980.
7. GURTNER H. P. — Rev. Méd., 1974, 14, 911.
8. HARRIS P. — Lancet, 1969, 466.
9. HARRISON'S — Principle of Internal Medicine, vol. II, McGraw-Hill, Londra, 1987.
10. HAŢIEGANU I. — Clinică şi patologie medicală, Bucureşti, 1955, 314.
11. HEATH D., EDWARDS J. E. — Circulation, 1958, 18, 533.
12. HULTGREN H. N. şi colab. — Circulation, 1971, 44, 759.
13. JOHNSON R. A., LEVINE F. H. — The Practice of Cardiology, 1980, 297.
14. KANEMOTO NARIAKI — Eur. Journ. Card., 1980, 12, 181.
15. KAPANCI J., WIDGREN S. — Schw. Med. Wschr., 1970, 100, 2150.
16. KAY J. M. şi colab. — Pulm. Hyp., Cardiovasc. Res., 1976, 10, 200.
17. KHOURY G. H., HAVES C. R. — Journ. Ped. U.S.A., 1963, 62, 177.
18. KLEIGER R., BOXER M. şi colab. — Chest, 1976, 69, 143.
19. KRUPP M. A. şi colab. — Current Med. Diagnosis and Treatment, Lang Med. Publ., Los Altos, 1985.
20. LEBREC D., CAPRON J. şi colab. — Am. Rev. Resp. Dis., 1979, 120, 849.
21. LEW WILBUR, KAROLINER S. — Brit. Heart Journ., 1979, 42, 147.
22. McKENZIE S. A. şi colab. — Brit. Heart Journ., 1977, 39, 866.
23. MIRAHIMOV M. şi colab. — Kardiologija, 1976, 16, 10, 56.
24. MOGA A., ZĂGREANU I. — Med. Int., 1966, 18, 531.
25. OAKLEY CELIA şi colab. — Lancet, 1968, 7546, 890.
26. REEVES J. — New Engl. Journ. Med., 1980, 112.
27. RIVIER J. L. şi colab. — Arch. Mal. Coeur, 1972, 65, 787.
28. SAINT-HILIER J. şi colab. — J. urol. néphr., 1977, 83, 673.
29. SOKOLOW M., McILROY M. — Clinical Cardiology, 1979.
30. SOLE MICHAEL J. şi colab. — Circulation, 1979, 60, 160.
31. STUART W., JAMIESON H. — Heart and Heart-Lung Transplantation, Advances in Cardiology, vol. 36, 367, Karger, Basel, 1988.
32. SUICHI HATANO şi colab. — L'hyp. pulm. primitive (raport O.M.S.), 1973 Geneva, 1975.
33. SUTTON G. şi colab. — Brit. Heart J., 1977, 39, 1135.
34. TAKIZAVA H. şi colab. — Int. Symp. Pulm. Circ., Praga, 1984, 128.
35. TRELL E. — Rev. de Med., 1974, 14, 903.
36. WAGENVOORT C. A. şi colab. — Circulation, 1970, 42, 1163.
37. ZĂGREANU I. — Hipertensiunea arterială pulmonară esenţială, Edit. Dacia, Cluj-Napoca, 1978.
38. ZĂGREANU I., DUMITRAŞCU D. L. — Simp. Pulm. Circ., IV, Praga, 1984.
39. ZĂGREANU I., GHIDRAI OLIMPIA — Al III-lea Congres Naţional de Cardiologie, 1985, 384.
40. ZĂGREANU I., KOVACS ELISABETA — Probl. med. int. şi card., 1986, 5, 53.
41. ZĂGREANU I., DUNCEA C., RUSU D., CĂPILNEANU R. — Med. Int., 1987, 4, 333.

Scanned with OKEN Scanner

CAPITOLUL XL

CORDUL PULMONAR CRONIC

L. GHERASIM, M. BOGDAN

Cordul pulmonar cronic (CPC) este definit ca hipertrofia ventriculului drept (HVD) consecutivă unei boli care afectează funcţia şi/sau structura plămînilor, exceptînd situaţiile cînd acestea sînt urmarea bolilor cordului stîng şi cardiopatiilor congenitale. Această definiţie, datorată unui grup de experţi OMS şi elaborată în 1961, a rămas valabilă pînă astăzi şi implică unele precizări.

HVD reprezintă elementul central de definire şi de diagnostic al CPC. Modificarea cordului drept se instalează lent ca o consecinţă evolutivă a unor boli cu hipertensiune pulmonară (HTP) cronică. Cu cît modalitatea de identificare a HVD va fi mai sensibilă, cu atît diagnosticul CPC va fi stabilit mai precoce.

Apariţia HVD ca element definitoriu al CPC nu implică în mod obligatoriu şi insuficienţă cardiacă dreaptă. După o primă etapă în care hemodinamic bolnavul evoluează cu cord compensat, urmează remanierea suplimentară morfofuncţională cardiacă cu producerea unei dilataţii ventriculare drepte, eventual şi a unei tulburări de funcţie a ventriculului stîng şi instalarea insuficienţei cardiace. Se poate astfel schematiza o evoluţie în doi timpi a acestor bolnavi: o primă etapă în care clinic şi paraclinic se identifică semnele unei boli pulmonare cronice ce evoluează cu HTP şi, de regulă, diverse grade de insuficienţă respiratorie şi o a doua etapă în care la acest tablou se adaugă boala cronică cardiacă progresivă. Cauza decesului la aceşti bolnavi este adeseori cardiacă, prin insuficienţă cardiacă refractară sau aritmii.

Remanierea morfofuncţională a circulaţiei pulmonare este responsabilă de HTP cronică, progresivă, care precede şi induce CPC. HTP cronică poate fi produsă de boli primitive — de obicei difuze — ale plămînului, de boli extrapulmonare realizînd hipoventilaţie alveolară sau de afectarea severă — relativ autonomă — a patului vascular pulmonar.

CPC poate coexista cu cardiopatie ischemică cronică sau cu cardiopatie hipertensivă — avînd în vedere apariţia sa în mod obişnuit după decada a cincea de viaţă — fără ca acestea să fi contribuit la instalarea

HTP prin insuficiență ventriculară stîngă. În aceste condiții, HTP împreună cu afecțiunea pulmonară de bază și CPC reprezintă o entitate ce trebuie deosebită de manifestările bolii ischemice sau hipertensive, deși uneori la nivelul cordului prezența lor se intrică.

Prin particularitățile sale etiopatogenice, diagnostice și terapeutice CPC reprezintă un domeniu de graniță și de interdependență între patologia respiratorie și cea cardiovasculară.

INCIDENȚĂ

CPC are incidență mare în populație, dar greu de apreciat cu exactitate. Incidența sa este strîns legată de cea a bronșitei cronice și a emfizemului pulmonar, respectiv a bronhopneumopatiei obstructive cronice (BPOC), ca și de cea a bolilor interstițiale pulmonare, în primul rînd a pneumoconiozelor.

Astfel, în SUA mor anual circa 30 000 de bolnavi suferinzi de BPOC, iar 70% din etiologia CPC se datorează BPOC (Herzog, 1980). După alte date, ceva mai puțin de jumătate din bolnavii cu BPOC care decedează, prezintă la necropsie criterii de HVD (Fishman, 1980). Deoarece *intra vitam* decelarea HVD incipiente este dificilă din cauza sensibilității relativ mici a metodelor uzuale, un număr semnificativ de bolnavi cu CPC în această fază, rămîne nediagnosticat. Unii bolnavi suferinzi vreme îndelungată de bronșită cronică sau emfizem pulmonar nu dezvoltă însă HTP și modificări de HVD decelabile cu cele mai sensibile metode.

CPC reprezintă în SUA 6—7% din toate cardiopatiile organice ale adultului (Hurst, Fishman). În Anglia, unde bolile pulmonare cronice sînt mai frecvente, 30—40% din insuficiențele cardiace (Fishman) se datorează CPC, iar în SUA 10—30% din toate spitalizările pentru insuficiență cardiacă sînt determinate de boli pulmonare (Braunwald). Gazes a arătat că 9,2% din cazurile de cardiopatii necropsiate îndeplineau criteriile de CPC. Există însă variații în funcție de situarea geografică, de locul de muncă al bolnavului, ca și de frecvența fumatului. În Delhi, oraș foarte poluat atmosferic, incidența CPC se apropie de 16%, ea scăzînd în mod deosebit în rîndul populației rurale. Profesiunile cele mai vizate sînt cele din industria grea cu poluare marcată a aerului cu gaze și pulberi și cele din industria extractivă, mai ales în locurile de exploatare a minereurilor. Corelația cu fumatul face ca bolnavii cu CPC să fie cel mai adesea bărbați peste vîrsta de 50 de ani.

ETIOLOGIE. CLASIFICARE

CPC apare în numeroase afecțiuni ale sistemului bronhopulmonar, ale cutiei toracice și ale circulației pulmonare, dacă acestea sînt difuze și cronice, elemente care condiționează o alterare semnificativă a schimburilor gazoase și/sau o modificare anatomică a patului vascular pulmonar, cu HTP persistentă și, de regulă, progresivă. Prezentarea condițiilor etiologice care pot determina CPC trebuie făcută în corelație cu mecanismele patogenice prin care ele realizează HTP și, în final, HVD. O

Scanned with OKEN Scanner

astfel de *clasificare etiopatogenică* (după Ross, 1986), utilă şi din punct de vedere diagnostic şi terapeutic, este prezentată în tabelul I.

— Primul grup de boli din această clasificare, deşi de naturi foarte variate, implică drept mecanism preponderent al HTP vasoconstricţia pulmonară hipoxică. BPOC în care sînt incluse bronşita cronică, emfizemul pulmonar şi astmul infecţios cronic, reprezintă de departe cauza cea

Tabelul I

Clasificarea etiopatogenică a cordului pulmonar cronic
(după Ross, 1986)

I. *Vasoconstricţie hipoxică*
- a. bronşită cronică şi emfizem pulmonar, fibroză chistică
- b. hipoventilaţie cronică
  - 1. obezitate
  - 2. sindromul de apnee în somn
  - 3. boli neuromusculare
  - 4. modificări de perete toracic (cifoscolioză)
- c. boala hipoxică de altitudine

II. *Ocluzia patului vascular pulmonar*
- a. tromboembolism pulmonar, parazitoze, carcinomatoză hematogenă
- b. hipertensiune pulmonară primitivă
- c. boala venoocluzivă pulmonară
- d. vasculite pulmonare în boli sistemice
  - 1. colagenoze cu afectare vasculară pulmonară
  - 2. boală pulmonară indusă medicamentos

III. *Boli pulmonare de parenchim cu distrucţie de teritorii vasculare*
- a. bronşită cronică şi emfizem pulmonar
- b. bronşiectazii, fibroză chistică
- c. boli interstiţiale difuze
  - 1. pneumoconioze
  - 2. sarcoidoza, fibrozele pulmonare idiopatice, histiocitoza X
  - 3. tuberculoza, infecţiile micotice cronice
  - 4. sindromul de detresă respiratorie a adultului (cu fibroză reziduală)
  - 5. colagenoze cu afectare vasculară

mai importantă a CPC (aproximativ 71% din bolnavi). Tendinţa BPOC de a dezvolta CPC este cu atît mai mare cu cît componenta de bronşită cronică obstructivă este mai importantă. Numai aproximativ 20% din bolnavii cu BPOC par să dezvolte CPC, restul rămînînd cu disfuncţie ventilatorie moderată, presiune arterială pulmonară (PAP) de repaus în limite normale sau cu creşteri moderate la efort, insuficiente pentru a genera HVD. Fibroza chistică a pancreasului (mucoviscidoza) determină un număr semnificativ de CPC la bolnavii tineri, dar afecţiunea în ansamblu este subdiagnosticată. Grupul afecţiunilor cu hipoventilaţie alveolară cronică este, de asemenea, eterogen; CPC la bolnavii cu obezitate importantă, la cei cu obezitate şi tulburări de sensibilitate a centrului respirator (sindrom Pickwick) şi la cei cu sindrom de apnee în somn este, de asemenea, subdiagnosticat. În special sindromul de apnee în somn — prezent la 4—5% din populaţia masculină peste 40 de ani —

Scanned with OKEN Scanner

constituie o cauză ignorată de producere, întreținere și agravare a HTP și CPC. Bolile neuromusculare, ca și cifoscoliozele, însumează mai puțin de 8% din totalul cazurilor de CPC, dar ambele implică deosebite dificultăți terapeutice și elemente de prognostic, pe termen mediu, rezervat.

— Grupul de boli care recunosc ocluzia patului vascular pulmonar ca mecanism predominant al HTP nu reprezintă decît aproximativ 2% dintre cazurile de CPC; ele realizează însă o HTP de obicei severă cu evoluție invariabilă accelerată către insuficiență cardiacă dreaptă. Ocluzia patului vascular pulmonar poate fi produsă de arteriopatia pulmonară plexiformă, respectiv hipertensiunea pulmonară primitivă (HTPP), de tromboembolismul pulmonar cronic (cauza cea mai frecventă) sau prin vasculite pulmonare. Unele parazitoze (schistosomiaza), carcinomatoza pulmonară și drepanocitoza sînt rarități — cel puțin la noi în țară — în etiologia CPC, dar ilustrează diversitatea etiologică a HTP și CPC prin cauze vasculare pulmonare.

— Bolile pulmonare implicînd distrucții de teritorii vasculare la nivelul parenchimului pulmonar sînt numeroase. În unele situații acest mecanism al HTP are o importanță secundară fiind asociat hipoxiei alveolare, cum se întîmplă mai ales în bronșita cronică, emfizemul pulmonar și bronșiectazii. Bolile cu afectare interstițială pulmonară difuză constituie o cauză relativ importantă de CPC (aproximativ 18% din cazuri), în ultimul timp mai frecventă și mai bine diagnosticată. Sarcoidoza este una dintre puținele boli interstițiale cu CPC total reversibil sub tratament cortizonic, dar și unele fibroze pulmonare idiopatice sau iatrogene (de exemplu, la amiodaronă) pot suferi regresii semnificative sub terapie cortizonică prelungită. Pneumoconiozele constituie factorul etiologic cel mai important în acest grup, mai ales prin silicoză, asbestoză și beriliză. Dintre colagenoze, sclerodermia este boala care dezvoltă CPC în forma cea mai severă, prin obliterare de lumen vascular și distrucții de teritorii vasculare.

Herzog (1980) distinge din punct de vedere etiopatogenic trei mari *tipuri de CPC:*

1) *Funcțional* — la baza HTP se află mecanismul hipoxic vasoconstrictiv cronic pulmonar, care induce remaniere vasculară pulmonară și implică cel mai înalt grad de reversibilitate a procesului; modelul îl reprezintă boala vasculară hipoxică de altitudine.

2) *Parenchimatos* — în care la baza HTP se află distrucțiile de teritorii vasculare pulmonare, cu leziuni în marea majoritate ireversibile; modelul este reprezentat de emfizemul pulmonar idiopatic și fibrozele pulmonare.

3) *Vascular* — în care procesul inițial patologic se află la nivelul patului vascular pulmonar; modelul îl reprezintă HTPP și trombembolismul pulmonar cronic, boli implicînd un grad redus de reversibilitate.

Clasificările prezentate, precum și altele numeroase, distribuind bolile cu HTP într-o categorie sau alta, conțin un coeficient de relativitate și unele suprapuneri, deoarece de cele mai multe ori mecanismele hipertensive pulmonare sînt multiple. Valoarea unor asemenea clasificări este importantă numai în măsura în care ele orientează terapeutica și prognosticul.

Scanned with OKEN Scanner

Din punct de vedere *hemodinamic, CPC* poate fi *clasificat* în *latent, compensat* şi *decompensat,* situaţii care reflectă tot atîtea stadii evolutive cardiace (neobligatorii) ale unui bolnav cu HTP.

În stadiul de *CPC latent,* PAP de repaus este normală dar în cursul unui efort de 40—50 W, echivalent cu o activitate de intensitate medie, se produce HTP. Termenul CPC latent este de fapt impropriu, latenţa privind HTP, care nu devine manifestă decît în prezenţa unui factor precipitant. Creşterile repetate ale presiunii constituie stimulul care în timp induce HVD, asociată însă cu un oarecare grad de dilataţie. În acest stadiu, deşi HVD este încă uşoară, ecografia bidimensională, mai ales repetată, este capabilă să detecteze mărirea VD; celelalte metode de explorare neinvazivă nu au însă suficientă sensibilitate.

În stadiul de *CPC compensat,* HTP este prezentă şi în repaus. Mărirea VD poate fi detectată, în funcţie de sensibilitatea metodelor, de explorare neinvazivă. Presiunile telediastolice din VD şi medie din AD sînt normale.

În stadiul de *CPC decompensat,* HTP este prezentă în repaus şi efort, debitul cardiac (DC) tinde să scadă — deşi în repaus poate rămîne în limita parametrilor normali; presiunile telediastolică în VD şi medie în atriul drept (AD) cresc, iar ulterior apar semnele clinice de insuficienţă cardiacă dreaptă. De obicei în CPC decompensat, dar tranzitor şi în cel compensat, există o modificare semnificativă a concentraţiei gazelor sanguine, cel puţin o hipoxemie arterială.

FIZIOPATOLOGIE

Fiziopatologia CPC ocupă o poziţie particulară, situată între fiziopatologia HTP şi cea a insuficienţei cardiace. Studiul modificărilor hemodinamice din CPC include; 1) mecanismele de producere a HTP; 2) hemodinamica cordului drept; 3) comportamentul ventriculului stîng (VS) în CPC; 4) particularităţile insuficienţei cardiace în CPC decompensat.

1. MECANISMELE DE PRODUCERE A HTP

Se ştie că în condiţii normale de repaus la altitudini sub 3 000 m, PAP sistolică are valori în jur de 19 mmHg, iar cea diastolică de aproximativ 6 mmHg, reflectînd condiţia de joasă presiune din circulaţia pulmonară. Distensibilitatea marcată a arborelui arterial pulmonar, recrutarea de noi teritorii vasculare şi vasomotricitatea activă limitată, sînt caracteristicile care asigură o presiune joasă în circulaţia pulmonară şi limitarea creşterii presiunii în condiţii de efort, cînd debitul sanguin transpulmonar poate creşte de 5—6 ori. Producerea HTP este condiţionată de modificări funcţionale şi morfologice ale arborelui vascular pulmonar, care compromit proprietăţile sale specifice. Mecanismele patogenice prin care se modifică structura şi comportamentul normal ale arborelui vascular pulmonar, producîndu-se HTP şi CPC sînt: a) vasoconstricţia arterială pulmonară prin hipoxie alveolară; b) reducerea anatomică a patului vascular pulmonar; c) obliterarea primară a lumenului vascular pulmonar.

Scanned with OKEN Scanner

a) **Hipoxia alveolară** creşte presiunea în artera pulmonară (AP) datorită unui *reflex vasoconstrictor* demonstrat de von Euler şi Liljestrand încă din 1946. Reflexul vasoconstrictor hipoxic are o importanţă fiziologică deosebită deoarece tinde să realizeze reglajul fin, local al perfuziei faţă de ventilaţie, reducînd şuntul sanguin intrapulmonar, prin devierea sîngelui spre alveolele bine ventilate. În cazul în care ventilaţia alveolară este însă diminuată difuz sau în teritorii mari, vasoconstricţia reflexă provoacă HTP, fără a mai fi utilă schimburilor gazoase. Există dovada experimentală că abolirea totală a reflexului alveolo-arteriolar induce moartea prin hipoxemie (Heath şi Harris). Sediul principal al acestui reflex este la nivelul arteriolelor pulmonare şi al arterelor musculare mici (diametre între 100 şi 400 μm). Fibra musculară netedă vasculară pulmonară joacă probabil rol şi de senzor şi de efector (Voelkel, 1986). Vasoconstricţia hipoxică este intensificată de acidoză, de prezenţa locală a hematiilor, de substanţele care inhibă fosforilarea oxidativă sau de substanţele care cresc influxul Ca^{+2} în fibra musculară netedă. Factorii care deprimă vasoconstricţia hipoxică sînt: radicalii de O_2 (H_2O_2, peroxizi), PGI_2 (prostaciclina), inhibitorii canalelor lente de Ca^{+2}, activatoarele adenilciclazei (betamimetice). Studii mai recente atribuie leucotrienelor un rol important în reflexul hipoxic alveolo-arterial pulmonar, mai ales LTC_4, LTD_4, LTE_4 (HPP_{12}).

Hipoxia alveolară cronică induce şi un alt efect important: *hiperplazia musculaturii netede*, mai ales la nivelul arteriolelor şi al arterelor musculare pulmonare mici. Acest efect pare legat de prezenţa trombocitelor purtătoare a factorului de creştere a celulelor musculare netede (Williams, 1984) şi de celulele endoteliale capilare pulmonare supuse hipoxiei (O'Brien). Remaniat, „muscularizat", arborele vascular arterial pulmonar dobîndeşte o capacitate vasoconstrictivă reactivă mult mai însemnată, reacţionînd mai intens la stimuli vasoconstrictivi (inclusiv hipoxia alveolară) şi constituind totodată cea mai importantă componentă reversibilă a mecanismelor hipertensive pulmonare, susceptibile a fi influenţate terapeutic.

Hipoxia alveolară reprezintă cel mai important mecanism patogen hipertensiv pulmonar în BPOC, în boala vasculară pulmonară de altitudine şi în toate bolile care induc hipoventilaţie alveolară prin mecanism extrapulmonar (deformări de perete toracic, deficienţe ale musculaturii respiratorii, plăcilor motorii, centrilor respiratori sau ale căilor nervoase motorii şi/sau musculaturii respiratorii).

Leziunile morfologice vasculare în HTP hipoxică sînt în cea mai mare măsură prezente la nivelul vaselor mici pulmonare, în timp ce arterele musculare mai mari pot avea numai modificări minime (uşoară hipertrofie a tunicii medii). În arterele musculare mici şi arteriole sînt prezente hipertrofia semnificativă a tunicii medii şi fascicule musculare netede longitudinale în intimă. Modificări asemănătoare pot apărea şi în venele mici pulmonare (Wagenwoort, 1988).

b) **Reducerea anatomică a patului vascular pulmonar** se produce mai ales în bolile care duc la alterări importante ale interstiţiului pulmonar. Ca unic mecanism, restricţia morfologică trebuie să fie foarte întinsă pentru a induce HTP, deoarece pneumectomia, cu pierdere a 50—60% din arborele arterial pulmonar, nu determină decît o creştere

Scanned with OKEN Scanner

minimă a PAP în condițiile în care vasele plămînului restant sînt indemne. Bolile generatoare de fibroză interstițială și HTP obliterativă secundară sînt mai ales: sarcoidoza, berilioza, colagenozele (sclerodermia, poliartrita reumatoidă, lupusul eritematos diseminat), pneumoconiozele (cele mai severe fiind asbestoza și silicoza), sindromul Hamman-Rich, granulomul eozinofil și tuberculoza pulmonară. În patologia curentă componenta emfizematoasă din cadrul BPOC, cauză a distrucțiilor de teritorii alveolare, are o contribuție puțin semnificativă la instalarea HTP.

Modificările morfopatologice vasculare comportă o hipertrofie marcată a tunicii medii a arterelor musculare, asociată cu o fibroză intimală marcată. Fibroza intimală, deseori de tip excentric, poate induce obliterarea (sub)totală a vasului. Leziuni de hipertrofie a mediei și tendință la „arterializare" prezintă și venele pulmonare. Modificările vasculare histopatologice nu sînt totdeauna proporționale cu gradul HTP.

c) **Obliterarea primară a lumenului vascular pulmonar** poate fi reversibilă sau ireversibilă. Cea reversibilă se referă la vasoconstricția activă nehipoxică cronică ce caracterizează ca fenomen izolat stadiile incipiente ale HTPP. Cel mai frecvent însă, obliterările lumenului vascular pulmonar se produc la nivelul sectorului arterial pulmonar prin hiperplazie intimală și/sau trombi intraarteriali.

Hiperplazia intimală însoțește cele mai multe forme de HTP dar este maximă în HTPP, unde se asociază cel mai adesea cu alte leziuni caracteristice — vasculopatia sau arteriopatia plexogenă pulmonară și necroza fibrinoidă pulmonară — care pot fi însă prezente și în alte forme severe de HTP.

Trombii pulmonari pot fi masivi; uneori în boala tromboembolică pulmonară cronică cheagurile voluminoase nu mai suferă un proces de fibrinoliză sau de recanalizare și compromit suprafețe de secțiune mari ale arterei pulmonare. Există însă și o formă de trombembolism pulmonar cronic care prin microembolizări recurente, poate duce la obliterări difuze și severe. Această condiție patologică realizează o HTP severă, greu sau imposibil de diferențiat de HTPP. Uneori, în condiții preexistente de HTP și facilitate de modificările intimale ale microcirculației pulmonare indiferent de etiologie, se produc microtromboze *in situ* care contribuie la obliterarea suplimentară a arborelui arterial pulmonar. O tendință la microtrombozare difuză a arborelui arterial pulmonar se întîlnește în special în unele forme de HTPP, în producerea cărora se incriminează un deficit local de fibrinoliză sau de inhibitori locali ai agregării plachetare de origine endotelială pulmonară.

Modificările morfopatologice vasculare sînt foarte caracteristice în acest grup de boli. În tromboembolismul pulmonar cronic sau microtrombozarea *in situ* se văd numeroase ocluzii de artere pulmonare mici prin trombi total sau parțial organizați, uneori recanalizați. Unele vase recanalizate prezintă scleroză intimală reziduală marcată. În pofida unor valori mari de PAP, deseori hipertrofia tunicii medii arteriale este numai modestă, iar în 20% din cazuri chiar absentă. Bolnavii cu HTPP pot prezenta semne morfologice caracteristice de vasculopatie (arteriopatie) pulmonară plexogenă sau de boală veno-ocluzivă pulmonară.

Scanned with OKEN Scanner

Obstrucțiile sau distrucțiile arteriale pulmonare diminuează capacitatea de recrutare de noi teritorii vasculare pulmonare, din care cauză constituie mecanisme de producere de HTP în condiții de creștere a debitului sanguin transpulmonar.

Alți factori care contribuie la geneza HTP în CPC sînt poliglobulia secundară și modificarea presiunilor intratoracice în bolile obstructive bronhopulmonare.

Poliglobulia secundară hipoxemiei cronice crește vîscozitatea sîngelui și munca VD. Ea devine semnificativă hemodinamic la valori ale hematocritului mai mari de 55%.

Creșterea presiunii intratoracice, uneori severă în bolile obstructive, duce la creșterea postsarcinii VD și VS, și la diminuarea eficienței mecanismului de pompă pe care mișcările respiratorii îl exercită asupra circulației sanguine transpulmonare.

De cele mai multe ori, mecanismele fiziopatologice descrise nu acționează izolat ci asociate în cadrul unei anumite entități nosologice. BPOC reprezintă o asemenea entitate, în care mozaicul realizat de diversele mecanisme hipertensive pulmonare determină gradul de reversibilitate sau ireversibilitate al HTP — respectiv gradul de afectare a funcției VD.

2. HEMODINAMICA CORDULUI DREPT

HTP și creșterea rezistenței vasculare pulmonare (RVP) în afecțiunile care interesează structura și/sau funcția pulmonară, determină o reacție adaptativă a cordului drept, care include hipertrofia VD, dar și un grad de dilatație, însoțite de modificări hemodinamice specifice. Concomitent cordul drept suferă și de pe urma acțiunii altor factori, dintre care cei mai importanți sînt hipoxemia — cu sau fără hipercapnie — și acidoza (Braunwald, 1984). Efectele supraîncărcării cronice prin presiune al VD sînt deosebite față de cele provocate de hipertensiunea arterială sistemică (HTA) asupra VS, datorită particularităților morfofuncționale ale VD: volum mai mare (cu aproximativ 10—15%), pereți mai subțiri (4—5 mm față de 9—10 mm la VS) și complianți, formă diastolică aproximativ sferică, postsarcină mică, fracția de ejecție (FE) mai mică ($\geqslant$45%) dar compensată de volumul telediastolic mai mare. Aceste particularități explică adaptarea relativ bună a VD la creșterile presarcinii, dar slaba sa capacitate de reacție la creșterile postsarcinii. În experiment, o creștere mică a PAP se asociază cu o descreștere bruscă a volumului bătaie al VD, în timp ce VS, dispunînd de un mecanism homeometric bun, continuă să-și mențină un volum bătaie aproape identic în condițiile unei creșteri importante a presiunii arteriale sistemice.

Supraîncărcarea cronică prin presiune și ceilalți factori amintiți induc HVD, care se reflectă morfologic printr-o îngroșare marcată a peretelui liber, ce poate atinge grosimi de 15—20 mm (uneori comparabile cu cele ale VS) și prin îngroșarea mușchilor papilari. Hipertrofiei ventriculare drepte i se asociază întotdeauna și un grad de dilatație (spre deosebire de hipertrofia VS care poate fi pură și concentrică). Dilatația este mai exprimată în situațiile în care pe fondul unei HTP permanente se produc creșteri bruște ale PAP (de exemplu, în hipoxemia din somn

Scanned with OKEN Scanner

sau agravarea insuficienței respiratorii prin cauză infecțioasă) și, desigur, odată cu apariția decompensării cardiace. Experimental histochimic se poate evidenția creșterea producției de ADN miocardic, specifică hipertrofiei, dar dilatația este totdeauna prezentă (Horan și Flowes, 1981). VD, avînd pereți subțiri, se comportă ca o pompă de volum, aptă de a face față încărcărilor mari prin sîngele venos aferent, dar plasîndu-se într-o zonă defavorabilă de funcționare la creșterea postsarcinii. Se alterează astfel caracteristica de sistem optim echilibrat al VD și al circulației pulmonare (Piéné, 1987), fenomen la care contribuie pe lîngă gradul și oscilațiile HTP și alți factori, ca diminuarea contractilității prin hipoxie și acidoză, hipervolemia prin retenția hidrosalină, policitemia.

În stadiile inițiale ale CPC, mecanismele adaptative ale VD (hipertrofia, dilatația, creșterea activității simpatice), permit menținerea FE, asigurînd debite de repaus și de efort adecvate. În stadiile avansate ale bolii, prin agravarea HTP și prin alterările miocardice, dilatația ventriculară se accentuează, presiunea telediastolică în VD crește inițial la efort, apoi și în repaus, FE scade sub 45% și apar semne clinice de insuficiență cardiacă dreaptă. De obicei în această etapă există semne ECG de HVD.

Decompensarea cardiacă este de multe ori tranzitorie, în condiții care agravează temporar HTP printr-un factor hipoxic (de exemplu, hipoventilație alveolară prin infecție bronșică) sau prin obliterare (tromboembolism). Toleranța VD pentru HTP hipoxică este mai mică decît pentru HTP prin obstrucție, iar insuficiența cardiacă dreaptă survine la niveluri presionale mult mai mici în prima eventualitate. Acest element constituie un bun argument pentru punctul de vedere după care hemodinamica VD în CPC este dependentă nu numai de nivelul și tipul HTP, dar și de alți factori, printre care modificarea compoziției gazelor sanguine se situează pe un plan principal.

3. COMPORTAMENTUL VS ÎN CPC

Performanța VS a fost considerată mult timp normală în CPC, dar unele date experimentale și de observație anatomoclinică au arătat o diversitate de reacții ale VS față de supraîncărcarea cronică prin presiune a VD. Astfel, insuficiența VD prin HTP experimentală duce la modificări morfologice și biochimice similare în cei doi ventriculi și la reducerea contractilității VS (care pare a fi secundară modificărilor de volum și complianță a VD). În afară de aceasta, un număr semnificativ de bolnavi cu CPC (sub 30%) prezintă semne de afectare a VS, manifestată prin hipertrofie, uneori și insuficiență ventriculară stîngă. O disfuncție a VS a fost dovedită, după perfuzia de angiotensină, la bolnavii cu BPOC și insuficiență cardiacă dreaptă, dar nu în absența acesteia (V. Jezek și colab., 1973).

Afectarea VS poate fi consecința directă a contextului patologic biologic al CPC (hipoxemie, acidoză, diselectrolitemie), sau a creșterii presiunii telediastolice în VD cu tulburări de dinamică ale septului interventricular. Modificările presiunilor intratoracice prin creșterea negativității inspiratorii, determină creșterea întoarcerii venoase concomitent cu creșterea PAP, respectiv a postsarcinii VD; în aceste condiții VD se

Scanned with OKEN Scanner

dilată și septul poate bomba în cavitatea VS. Pe de altă parte, creșterea presiunii pozitive expiratorii intratoracice, avînd drept urmare creșterea postsarcinii VS, ar putea contribui suplimentar la disfuncția VS.

Deseori însă bolnavii cu CPC și disfuncție a VS prezintă o cardiopatie ischemică cronică latentă, mascată de afectarea preponderentă a cordului drept (Steele, 1975) sau HTA. Insuficiența ventriculară stîngă agravează HTP, mărește volumul de sînge intrapulmonar și favorizează acumularea de lichide extravasculare, elemente care diminuează complianța pulmonară și cresc rezistența la flux. În final se agravează atît HTP — prin mecanism hipoxic sau reflex — cît și condiția respiratorie și hemodinamică a bolnavului. Identificarea unei disfuncții VS în tabloul clinic al CPC, necesită explorare clinică, radiologică, electrocardiografică și, eventual, angionucleară (scăderea FE a VS) în vederea aplicării unei terapeutici diferențiate.

Cu toate elementele semnalate, disfuncția VS secundară CPC este rară în clinică, fiind întîlnită mai ales cînd sînt prezenți factori asociați care afectează direct VS.

4. PARTICULARITĂȚI FIZIOPATOLOGICE ALE INSUFICIENȚEI CARDIACE ÎN CPC

Modelul pe care îl realizează insuficiența cardiacă din CPC corespunde inițial mecanismului de supraîncărcare prin rezistență (creșterea postsarcinii). Deoarece creșterea postsarcinii este cronică și progresivă se produc inițial ca mecanisme compensatoare hipertrofia și dilatația VD.

Hipertrofia este mai puțin exprimată ca în supraîncărcările prin rezistență ale VS, avînd în vedere grosimea mică a peretelui VD. Frecvența cardiacă crescută constituie un mecanism compensator important, bolnavii cu hipoxemie cronică prezintă și o tahicardie reactivă, mediată prin stimul simpatic. Contractilitatea miocardică în stadiile inițiale este normală.

Progresia HTP poate duce la depășirea mecanismelor compensatoare cardiace, cu scăderea debitului VD și implicit al VS. Prin scăderea debitului cardiac se produce, prin mecanism simpato-adrenergic, redistribuirea teritorială a sîngelui, cu scăderea presiunii de perfuzie renală și stimularea sistemului renină-angiotensină-aldosteron, creșterea rezistențelor sistemice și retenție hidrosalină. Redistribuția sanguină comportă o particularitate în condiții de hipercapnie: vasodilatația generală hipercapnică acționează mai cu seamă în teritoriul cutanat (probabil și splanhnic), iar debitul, eficient către organele vitale, diminuează și mai mult (aspectul de cianoză caldă cu agravare a somnolenței legate de hipoirigația cerebrală). Retenția de apă și de sare este favorizată pe lîngă activarea mecanismului secreției de renină-aldosteron, semnificativ amplificat de hipercapnie (Hurst, 1984) și de metabolizarea hepatică lentă a aldosteronului (stază sanguină și hipoxemie severă), de creșterea reflexă a secreției de ADH și de presiunea hidrostatică crescută în sectorul venos, odată cu creșterea presiunii telediastolice a VD și a stazei sanguine. În această etapă se manifestă o reducere a inotropismului VD a cărui fracție de ejecție angiografică este găsită scăzută sub 45%; ea se datorează hipoxiei severe și acidozei. Mecanismul simpatic compensator este depășit, iar hipoxia tisulară consecutivă insuficienței respiratorii se agravează printr-un

Scanned with OKEN Scanner

factor hemodinamic. Pompei de volum, respectiv VD, capabil de a pompa debite la o presiune joasă, nu-i este favorabilă hipertrofia care scade substanţial complianţa ventriculară. În stadiile avansate, gradientul dintre presiunile medii din AP şi atriul stîng poate creşte pînă la valori de 40—50 mmHg (în mod normal 6—7 mmHg), iar consumul de oxigen necesar musculaturii respiratorii în cazurile cu sindrom obstructiv respirator sever, devine maximal.

TABLOU CLINIC

Tabloul clinic al CPC include modificările care survin în fiecare din cele 3 verigi ale sindromului: 1) tabloul clinic al bolii pulmonare sau, mai rar, extrapulmonare, care produce HTP; 2) semnele HTP; 3) semnele de HVD şi frecvent de insuficienţă cardiacă dreaptă. Întrucît manifestările clinice de HTP, HVD şi insuficienţă cardiacă dreaptă se succed şi se întrepătrund, ele trebuie studiate concomitent.

Boala pulmonară sau extrapulmonară cauzatoare a CPC se află, de obicei, pe primul plan al tabloului clinic, aproape în toate etapele de evoluţie a CPC.

De obicei se regăseşte aspectul clinic de BPOC tip B, cu predominanţa bronşitei cronice în variante severe, de tip recurent purulent sau obstructiv (aspect „blou bloater“ — „albastru buhăiţi“). Bolnavii au un istoric vechi de tuşitori cronici, cu spută mucoasă sau mucopurulentă în cantitate variabilă, survenind mai ales în anotimpurile umede sau reci sau după infecţii virobacteriene. Frecvent, în perioadele de acutizare, pot apărea accese de bronhospasm, cu dispnee expiratorie şi wheezing recurent. Dispneea, iniţial intermitentă, în perioadele cu bronhospasm mai prelungită, tinde să apară şi la eforturi moderate sau mici. De obicei, după ani de evoluţie cu boală bronho-pulmonară relativ bine tolerantă, apare în perioadele de acutizare a infecţiei bronşice şi bronhoreei, dispnee aproape continuă, de obicei de tip obstructiv, cianoză caldă a extremităţilor şi perioade de torpoare, cefalee, somnolenţă, expresie a unei insuficienţe respiratorii globale.

Examenul clinic pulmonar evidenţiază semne de hiperinflaţie pulmonară, cu torace cu diametrul anteroposterior mărit, ampliaţii respiratorii limitate, hipersonoritate difuză, murmur vezicular prezent, dar cu expiraţie prelungită; la auscultaţie, pe primul plan sînt ralurile ronflante, variabile cu tusea şi frecvent ralurile sibilante diseminate, variabile ca intensitate şi frecvenţă. Tabloul clinic pulmonar poate fi modificat de prezenţa unor complicaţii bacteriene pulmonare şi/sau pleurale.

Starea generală a bolnavilor cu BPOC tip B este adesea severă, datorită apariţiei insuficienţei respiratorii hipoxice-hipercapnice, cu flapping al mîinilor, cianoză marcată, edem al feţei, congestie conjunctivală, dar mai ales grade variate de alterare a stării de conştienţă (somnolenţă, torpoare sau agitaţie, comă superficială etc.).

BPOC tip B se caracterizează printr-un sindrom obstructiv generalizat, dar inegal distribuit, cu inegalitatea raportului ventilaţie/perfuzie. La explorarea respiratorie, se constată creşterea rezistenţei la flux, a volumului rezidual şi a capacităţii reziduale funcţionale, scăderea capaci-

Scanned with OKEN Scanner

tății vitale și a volumului expirator maxim pe secundă și valori normale ale capacității de difuziune, capacității pulmonare totale și complianței pulmonare. În etapele avansate de CPC decompensate, este prezent, de regulă, un sindrom de hipoventilație alveolară globală, care explică insuficiența respiratorie hipoxemică-hipercapnică și agravarea HTP.

Mai rar, tabloul clinic pulmonar în CPC este al unei BPOC tip A, în care predomină emfizemul (tip „pink puffer" sau „roșu-gîfîitor"). Dispneea inițial este de efort și ulterior de repaus, dar rămîne tot timpul simptomul dominant; tusea este puțin frecventă sau chiar absentă și expectorația minimă, nesemnificativă, decît poate în perioadele de infecții virobacteriene, care nu sînt prea frecvente. Examenul clinic pulmonar este cel mai adesea sărac: toracele are diametrul anteroposterior crescut, excursiile respiratorii sînt minime, hipersonoritatea pulmonară difuză și marcată, acoperind practic matitatea cardiacă și mascînd limita superioară a ficatului, murmurul vezicular mult diminuat, cu expirul prelungit, iar ralurile pulmonare absente sau minime. Cianoza, hipocratismul digital, atît de frecvent în tipul B de BPOC, sînt absente. Deși există o moderată afectare a căilor aeriene în tipul emfizematos al BPOC, tulburarea patologică primară constă dintr-o distrugere generalizată de septuri alveolare și de alterare a întregii structuri elastice a plămînului. Ca rezultat se produce o reducere marcată a suprafeței de schimb gazos, dar concentrația gazelor sanguine poate fi menținută pentru mult timp în limite normale, prin creșterea ventilației. Restricția de pat vascular rămîne dominantă, dar ea nu produce HTP semnificativă decît foarte tardiv și, de obicei, în asociație cu un factor obstructiv bronșic și apariția dezechilibrului în raportul ventilație/perfuzie. Aceasta explică, de altfel, raritatea CPC în BPOC tip A. Spirometria, de obicei, nu diferențiază ușor tipul A de tipul B al BPOC, gradul obstrucției bronșice putînd fi similar, deși rezultă prin mecanisme diferite. Totuși, bolnavii cu emfizem predominant au o marcată scădere a capacității de difuziune și o importantă creștere a volumelor și complianței pulmonare.

Afecțiunile pulmonare și extrapulmonare care pot genera CPC sînt multiple, astfel încît tabloul clinic poate fi extrem de divers. Majoritatea au însă în comun bronhoreea variabilă, dispnee de efort și/sau de repaus, cianoză de cauză pulmonară, elemente clinice de insuficiență respiratorie și, fără îndoială, istoric vechi de suferință bronșică sau pulmonară. CPC poate apărea însă și în absența unor elemente clinice caracteristice de boală pulmonară cronică (obținute prin istoric și examen obiectiv), ca, de exemplu, în afecțiuni interstițiale pulmonare difuze sau într-o boală vasculară pulmonară cu HTP severă. În aceste situații, examenul pulmonar este, de obicei, normal sau decelează modificări nesemnificative, diagnosticul precizîndu-se prin explorări paraclinice.

Manifestările clinice ale HTP, HVD și ale insuficienței cardiace drepte sînt adesea mascate de semnele clinice ale bolii pulmonare și/sau insuficienței respiratorii. Hiperinflația pulmonară modifică poziția inimii și frecvent face dificilă identificarea semnelor de HTP și HVD. De asemenea, unele simptome și semne sugerînd insuficiența cardiacă — tusea de decubit, dispneea, ortopneea, turgescența venelor gîtului — se pot întîlni și în BPOC fără insuficiență cardiacă dreaptă. Cu toate acestea, unele

Scanned with OKEN Scanner

elemente de examen obiectiv cardiovascular și general sînt relativ specifice pentru diagnosticul de CPC.

Frecvent se constată la examenul venelor gîtului o undă pulsatilă presistolică (corespunzătoare undei „a" de pe jugulogramă), expresie a creșterii presiunii venoase sistemice în timpul sistolei atriale drepte, față de un VD hipertrofiat și mai puțin compliant. Compresia blîndă a abdomenului, mai ales la nivelul ficatului, crescînd întoarcerea venoasă, poate amplifica această undă pulsatilă.

Uneori, cînd subiectul examinat nu este prea gras sau hiperinflația pulmonară deosebit de importantă, se pot observa o pulsație sistolică a VD hipertrofiat în regiunea parasternală stîngă sau precordială sau pulsația sistolică a VD în regiunea epigastrică. Palparea VD în regiunea epigastrică (semnul Harzer) este un semn valoros de HVD, dar inconstant identificat.

Ritmul cardiac este, de regulă, tahicardic și sinusal, perioade tranzitorii cu tahiaritmie atrială găsindu-se frecvent la monitorizarea Holter în prezența insuficienței respiratorii. Tahicardia sinusală este mai puțin un semn de insuficiență cardiacă dreaptă decît de hipoxemie și, de obicei, nu răspunde la tratament digitalic.

Cîteva semne de auscultație cardiacă pot fi evocatoare de HTP și/sau hipertrofie-dilatație a VD. Relativ precoce — ca semn de HTP — se poate găsi accentuarea componentei pulmonare a zgomotului II, cu eventuala sa dedublare inspiratorie și un clic sistolic de ejecție. Cînd HTP este deosebit de mare, poate fi prezent un suflu sistolic pulmonar de ejecție și, eventual, suflu diastolic de insuficiență sigmoidiană pulmonară (suflu Graham-Steel). În această etapă, de obicei se constată tranzitoriu în focarul tricuspidian galopul ventricular drept sau un suflu de insuficiență tricuspidiană funcțională. Cînd insuficiența cardiacă dreaptă este prezentă, se constată, de obicei moderată cardiomegalie, vene jugulare turgescente, galop ventricular drept, hepatomegalie de stază și edeme periferice cianotice și calde, datorită vasodilatației hipercapnice. În formele severe de decompensare cardiacă se instalează anasarcă, dar hidrotoraxul drept sau edemul pulmonar acut sînt neobișnuite, în afara coexistenței unei afecțiuni care interesează și inima stîngă.

Insuficiența cardiacă dreaptă apare în fazele relativ tardive de evoluție ale HTP și CPC și este, de obicei, favorizată de o infecție respiratorie acută, mai rar de tromboembolism pulmonar sau de un episod de aritmie cardiacă. Semnele de insuficiență respiratorie coexistă cel mai adesea cu cele de decompensare cardiacă și foarte frecvent evoluează paralel.

EXPLORĂRILE PARACLINICE

Investigațiile paraclinice necesare stabilirii diagnosticului pozitiv, etiologic și funcțional al CPC includ (tabelul II): explorări convenționale, explorări ale structurii și funcției VD și explorări ale structurii și funcției circulației pulmonare; cîteva metode recente încă nu au intrat în uzul curent.

Scanned with OKEN Scanner

I. EXPLORĂRILE PARACLINICE CONVENȚIONALE

Explorările paraclinice convenționale — examenul radiologic pulmonar și cardiac, electrocardiografia și probele ventilatorii cu dozarea gazelor sanguine — constituie modalități comune și obligatorii de studiu sau explorare în CPC, ele furnizînd elementele de bază pentru diagnosticul pozitiv și etiologic.

Tabelul II

Explorările paraclinice ale bolnavului cu CPC

I. *Explorări convenționale:*
1. radiografia toracică standard
2. electrocardiograma
3. probele ventilatorii (corelate cu examenul gazelor sanguine)

II. *Explorări ale structurii și funcției VD:*
4. vectocardiografia (VCG)
5. ecografia (mod M, bidimensională, Doppler)
6. mecanogramele VD
7. scintigrama miocardică cu Ta-201
8. angiografia nucleară computerizată („la prima trecere" sau „la echilibru")

III. *Explorări ale structurii și funcției circulației pulmonare:*
9. scintigrama pulmonară
10. cateterismul arterei pulmonare
11. angiografia de contrast a VD și AP
12. biopsia pulmonară prin toracotomie minimă

IV. *Metode recente neintrate în uzul curent:*
13. rezonanța magnetică nucleară
14. tomografia de emisie

1. **Examenul radiologic** pulmonar și cardiac prezintă în CPC imagini diverse, dependente de boala de bază, de severitatea HTP și a modificărilor circulației arteriale pulmonare și de gradul hipertrofiei și dilatației cordului drept. În general, examenul radiologic nu poate afirma — pe semne directe — decît cu aproximație și relativ tartiv existența unui CPC. Foarte adesea există o corelație slabă între datele radiologice și cele morfologice în CPC.

Imaginea radiologică cardiacă trebuie analizată în corelație cu imaginea pulmonară parenchimatoasă și cu aspectul arterelor pulmonare principale și a circulației pulmonare periferice. De multe ori modificările cardiace nu sînt sesizabile decît pe filme radiologice efectuate la intervale de cîteva luni. De asemenea, datele clinice sînt esențiale pentru interpretarea aspectelor radiologice.

Emfizemul pulmonar difuz și preponderent (BPOC tip A) produce rareori CPC; emfizemul se recunoaște ușor prin: hipertransparența cîmpurilor pulmonare și eventual existența de leziuni buloase de emfizem; lărgirea spațiilor intercostale, care devin orizontalizate; aplatizarea diafragmului și hipomotilitatea sa respiratorie; lărgirea spațiilor clare retroster-

Scanned with OKEN Scanner

nal (premediastinal) și retrocardiac (prevertebral). De asemenea, desenul vascular pulmonar periferic este sărac — prin distrucții de pat vascular — iar diametrul arterelor pulmonare principale în hil aparent crescut. Inima este verticalizată, adesea rotată orar și poate să nu apară mărită, chiar în caz de dilatație și insuficiență a VD.

În BPOC cu predominanța bronșitei (BPOC tip B), aspectul radiologic de CPC apare cel mai evident și caracteristic: sînt prezente semne de hipertrofie și dilatație a VD și AD — cu bombarea arcului inferior drept în incidență anteroposterioară, precum și dilatația conului și marilor ramuri ale AP. Cîteodată inima pare ca moderat mărită global, cu predominanța inimii drepte; din cauza rotației orare, arcul inferior stîng și fața anterioară sînt ocupate predominant de cordul drept. Imaginea radiologică pulmonară, cu accentuarea desenului interstițial perivascular, însoțită sau nu de semne de hiperinflație pulmonară, este puțin caracteristică.

Aspecte radiologice relativ specifice se pot întîlni în alte afecțiuni care evoluează spre CPC. În fibrozele inerstițiale, primitive sau secundare, imaginea pulmonară puțin specifică, cel puțin inițial, poate fi însoțită de modificări minime ale VD sau diametrului AP în hil. În fazele avansate ale fibrozelor pulmonare, cu aspectul de „plămîn în fagure" și cu elemente importante de HTP, semnele radiologice cu mărirea și bombarea arcului inferior drept, însoțite de dilatația conului și ramurilor principale ale AP, sînt evidente.

Aspecte radiologice cardiace, relativ sugestive, se întîlnesc în CPC prin HTPP sau tromboembolism pulmonar cronic; în aceste cazuri desenul vascular periferic este extrem de sărac, nu există imagini patologice în parenchimul sau interstițiul pulmonar, iar semnele de HTP importantă cu dilatarea și eventual amputarea ramurilor mari ale AP (eventual hiperpulsalitate) și dilatația cordului drept, sînt pe primul plan. De regulă, creșterea diametrului ramurii lobare inferioare a AP drepte peste 16 mm, traduce HTP.

Coexistența CPC cu boli care afectează VS poate genera dificultăți mari de diagnostic radiologic, mai ales dacă nu sînt luate în considerare datele clinice.

2. **Electrocardiografia** reprezintă actualmente metoda cea mai des utilizată pentru diagnosticul CPC; ea este de o valoare deosebită, furnizînd elemente de diagnostic în general mai precoce decît radiologia. Totuși, modificări electrocardiografice diagnostice se înregistrează numai la 25% din cazurile cu HVD constatată la necropsie, astfel încît un traseu electrocardiografic normal poate fi prezent în cazuri patente de CPC.

Explicația acestor necorelații rezultă din faptul că aspectul ECG în CPC este influențat de mai mulți factori cardiaci și extracardiaci: volumul masei miocardice a VD comparativ cu cea a VS (de 3—3,5 ori mai mică); nivelul RVP și PAP, deci a suprasolicitării de presiune a cordului drept; rotația orară în jurul celor 3 axe, cu verticalizarea, deplasarea vîrfului înapoi și ocuparea feței anterioare a inimii de către cavitățile drepte; deplasarea inimii în jos și înapoi prin hiperinflație pulmonară; nivelul gazelor sanguine; eventual ischemia miocardică și tulburările metabolice asociate. De aceea, valoarea ECG în diagnosticul CPC este în parte de-

Scanned with OKEN Scanner

pendentă, ca și pentru alte metode paraclinice de diagnostic, de boala de bază și de eventualele complicații.

Criteriile folosite pentru diagnosticul CPC sînt numeroase, din cauza interferențelor de mecanisme, deosebindu-se relativ net modificările apărute în CPC de cauză vasculară pulmonară sau prin afecțiuni restrictive interstițiale, deci fără boală obstructivă pulmonară, de modificările din CPC secundar BPOC (tabelul III). În ultima situație, nivelurile HTP

Tabelul III

Modificările electrocardiografice în CPC
(după F. D. Holford)

*Criterii ECG pentru CPC fără BPOC**:*

1. Deviația ÂQRS la dreapta $\geqslant 110°$
2. Raport R/S în V1$\geqslant$1
3. Raport R/S în V6$\leqslant$1
4. Rotația orară a axei electrice
5. Aspect de P pulmonar
6. Aspect S1Q3 sau S1 S2 S3
7. Voltaj normal QRS

*Modificări ECG în CPC cu BPOC***:*

1. Unde P izoelectrice în DI sau deviația la dreapta a axului ÂP
2. Aspect de P pulmonar (creșterea amplitudinii undei P în DII, DIII, aVF)
3. Tendința de deviere dreaptă a ÂQRS
4. Raport R/S în V6$\leqslant$1
5. Microvoltaj QRS
6. Aspect S1Q3 sau S1 S2 S3
7. BRD incomplet, rareori complet
8. Raport R/S în V1$\geqslant$1
9. Rotație orară marcată a axei electrice
10. Unde Q mari sau aspect QS în derivațiile inferioare sau precordiale mijlocii, sugerînd IM cicatrizat

* Oricare din primele 3 criterii sînt suficiente pentru a ridica suspiciunea de HVD. Diagnosticul devine mai sigur dacă sînt prezente 2 sau mai multe criterii (din 7). Ultimele 4 criterii se întîlnesc mai frecvent în CPC secundar hipoventilației alveolare primare, bolilor interstițiale pulmonare sau bolii vasculare pulmonare.

** Primele 7 criterii sînt sugestive, dar nespecifice; ultimele 3 sînt mai caracteristice pentru CPC în BPOC.

sînt, de regulă, mai mici, adesea cu largi oscilații, iar semnele supraîncărcării ventriculare drepte atenuate sau mascate de modificările de poziție a inimii.

Indiferent de criteriile ECG folosite pentru diagnosticul de CPC, unele elemente ECG necesită cîteva sublinieri:

a. Modificările undei P (amplitudine, durată, ax electric), cu aspect de P „pulmonar" sînt frecvente și relativ specifice: ele reflectă hipertrofia și dilatarea AD datorită creșterii presiunii diastolice a VD și modificările de poziție ale inimii.

b. Deviația la dreapta a ÂQRS dincolo de 90°—100° este un semn comun; sugestivă ar fi devierea la dreapta a ÂQRS cu mai mult de 30°

Scanned with OKEN Scanner

față de poziția inițială, apărută rapid sau tranzitor. Astfel de situații se întîlnesc de obicei în creșteri suplimentare ale HTP de origine hipoxică sau prin tromboembolism pulmonar asociat.

c. Aspectul clasic electrocardiografic de HVD de rezistență se întîlnește mai adesea în caz de CPC prin restricție anatomică de pat vascular pulmonar. Absența criteriilor ECG standard de HVD se întîlnesc la 2/3 din bolnavii cu BPOC, care, la examenul necroptic, au HVD (Fishman).

d. Unele aspecte ECG mai rar întîlnite în CPC pot preta la confuzii cu infarctul miocardic. Astfel, o undă q poate să preceadă deflexiunea pozitivă (qr sau qR) în precordialele drepte într-o HVD importantă; dacă la acest aspect se asociază o undă T negativă în aceleași precordiale, confuzia cu un infarct miocardic anteroseptal însoțit de BRD poate fi posibilă. La fel, aspectul QS în V1—V3, sugerînd sechela unui infarct anteroseptal se poate întîlni în CPC, dar modificarea electrică nu se însoțește de un aspect coronarian corespunzător a undei T; plasarea electrozilor precordiali cu un spațiu mai jos poate schimba aspectul complexului QRS probînd că acesta este dependent de poziția joasă în torace a inimii.

e. Unele modificări electrocardiografice sînt tranzitorii sau diminuează în timp, astfel încît urmărirea în dinamică a traseelor electrice se poate dovedi utilă. Dintre acestea sînt de semnalat:

— unde T negative în precordialele drepte, sugerînd o ischemie pe VD, sau o supraîncărcare hemodinamică acută a cordului drept, însoțită sau nu de subdenivelarea segmentului ST în precordialele stîngi;

— BRD incomplet, tranzitor;

— tahiaritmii supraventriculare, uneori rezistente la tratament, explicate mai mult prin hipoxie, hipokaliemie, abuz de medicamente simpatomimetice sau toxicitate digitalică, decît prin supraîncărcarea acută a CPC.

3. **Probele ventilatorii și dozarea gazelor sanguine.** Probele funcționale ventilatorii sînt alterate în cele mai multe boli bronhopulmonare primitive susceptibile de a genera HTP și CPC. Fiind ușor de realizat, ele nu trebuie să lipsească din investigațiile uzuale ale bolnavului suspect de CPC. Modificările cele mai importante se găsesc în BPOC, dar nu există o corelație lineară între gradul disfuncției ventilatorii și gradul de HTP și HVD consecutive. Faptul poate fi explicat prin multitudinea mecanismelor patogenice a HTP din BPOC și posibil prin reactivitatea variabilă a vascularizației pulmonare la stimul hipoxic de la un subiect la altul (Matthey și Berger, 1981).

În stadiile avansate ale BPOC asociate cu HTP și CPC sînt necesare, pe lîngă determinările spirometrice uzuale (capacitatea vitală, volumul expirator maxim pe secundă și raportul lor etc.) și determinarea gazelor sanguine, care precizează gradul și tipul de insuficiență respiratorie.

Existența la un bolnav cu BPOC a unei disfuncții ventilatorii restrictive cu CV mai mică de 50% din valoarea teoretică este semnul unei HTP, cel puțin în condiții de efort submaximal. Scăderea ventilației maxime sub 50% din valoarea teoretică se corelează foarte bine cu HTP de repaus și cu CPC. Apariția hipercapniei la un bolnav cu BPOC semnifică instalarea unei HTP permanente susceptibile de a induce CPC, chiar dacă nu există semne ECG de HVD.

Scanned with OKEN Scanner

În stadiile avansate ale BPOC cu VEMS sub 1 litru și cu raport VEMS×100/CV sub 40%, determinarea volumului rezidual pulmonar sau testele de distribuție a ventilației sînt practic inutile. Probele cu substanțe bronhodilatatoare (fenoterol sau metaproterenol) sînt utile, putînd indica un coeficient de reversibilitate a procesului obstructiv. Ele au și o valoare prognostică (Duțu și Jienescu, 1985).

Există o corelație între PaO_2, pH arterial și PAP. Deoarece gradul afectării ventilatorii se corelează cu PaO_2 și cu pH-ul arterial, se poate stabili o corelație (dar nelineară) între probele ventilatorii, valorile presiunilor gazelor sanguine și PAP, respectiv CPC. Pe baza unei astfel de scheme de corelație se poate aprecia PAP cu un coeficient de eroare de ±5 mmHg.

II. ALTE EXPLORĂRI

Limitele metodelor de explorare convențională de diagnostic a HVD și CPC — în etapele lor incipiente — au condus la introducerea unor metode de explorare mai sensibile dar mai complexe, care să deceleze modificările de funcție și structură a VD și circulației pulmonare, ambele implicate în producerea CPC. O parte din metode tind să fie aplicate extensiv în clinică (de exemplu: ecografia bidimensională, scintigrama miocardică cu Thaliu-201, biopsia pulmonară), dar cea mai mare parte din ele sînt rezervate studiilor complexe de fiziopatologie respiratorie și de circulație pulmonară. Validitatea acestor metode pentru aplicații clinice mai largi în explorarea CPC urmează să fie dovedită printr-o experiență mai largă.

1. **Vectocardiografia** (VCG) este o metodă folosită în ultimii 15 ani pentru evidențierea HVD. Criteriile recomandate de Chou și completate de Cowdery (1980) permit o specificitate de 95% și o sensibilitate de 60% pentru bolnavii cu PAP sistolică mai mare de 40 mmHg. Aceste criterii sînt: a) aria buclei QRS din AD+AS+PD mai mare decît 0,70 din aria totală; b) aria buclei QRS în DD mai mare de 0,20 din aria totală. Cowdery adaugă drept criterii și mărimea vectorului maxim din cadranul PD mai mic de 1,8 mV și a vectorului anterior maxim A mai mic de 1,8 mV. Arnaud (1982) descrie criterii de evoluție în timp a VCG permițînd urmărirea evoluției HTP și CPC. VCG se dovedește o metodă mai sensibilă decît ECG în decelarea HVD.

2. **Ecocardiografia** este metoda cea mai larg aplicată în ultimii 15 ani în studiul HTP și a VD. În legătură cu CPC informațiile ecografice pot fi grupate pe trei direcții: a) motilitatea valvei pulmonare (VP); b) timpii sistolici ai VD; c) structura și dimensiunile VD și AD.

Folosind modul M se poate vizualiza VP, dar în studiul CP această investigație este puțin utilă deoarece la bonavii cu BPOC, care reprezintă 70% din etiologia CPC nu este posibilă vizualizarea VP decît în 35—40% din cazuri; hiperinflația pulmonară marcată nu permite decît o fereastră ecografică foarte îngustă și imagini deseori de proastă calitate, neinterpretabile. Modificările pantei e—f, dispariția incizurii „a", închiderea mediosistolică a VP. reprezintă semne de HTP importantă.

Scanned with OKEN Scanner

Timpii sistolici ai VD pot fi determinați dacă se evidențiază cu acuratețe VP. Perioada de preejecție (PPED) se măsoară de la unda Q de pe ECG pînă la deschiderea VP (punctul „b"). Perioada de ejecție (PEVD) se măsoară de la deschiderea VP la închiderea ei (de la punctul „b" la „e"). Raportul PPED/PEVD este un parametru folosit în aprecierea HTP cînd este mai mare de 0,30; în aceste condiții valorile PPED trebuie corectate în funcție de frecvența cardiacă. Aspectul limitativ al metodei este legat de dificultatea determinării punctului „e" pe ecograma VP (Hirschfeld, 1975).

Evaluarea dimensiunilor VD este puțin relevantă folosind modul M din cauza formei neregulate, complexe, ireductibile la un corp geometric a acestui ventricul. De aceea aprecierea diametrului transversal al VD nu reprezintă decît o valoare orientativă, mai utilă atunci cînd se corelează cu diametrul transversal al VS (Kasper, 1980). Diametrul VD se corelează mediocru cu PAP (r=0,66) și cu masa VD (r=0,68). Grosimea peretelui liber al VD este greu de apreciat deoarece nu întotdeauna se poate evidenția endocardul ventricular (corelație cu PAP/r=0,77—0,89).

Ecografia bidimensională (Eco D 2) este o metodă mai precisă de evaluare în CPC. Folosind incidențe parasternale, apicale sau subxifoidiene pentru vederea tetracamerală, se poate evidenția satisfăcător dilatația VD la bolnavii cu BPOC și CPC (diametru peste 23 mm); datele obținute nu permit corelarea cu PAP, dar reflectă HVD (Cornette, 1987). Asociind modul M cu ECO D 2 s-a pus la punct un protocol de evaluare a volumului VD determinînd succesiv volumele celor trei segmente ventriculare și însumîndu-le (Foale, 1986). Metoda este însă laborioasă și rezervată cercetării. Măsurarea excursiei sistolice a valvei tricuspide a fost bine corelată cu fracția de ejecție ventriculară dreaptă determinată prin angiografie nucleară computerizată (Kaul, 1984).

Folosindu-se tehnica ecografiei Doppler pulsatile se poate aprecia neinvaziv PAP și fluxul sanguin în AP (Lighty, 1986 și Matsuda, 1986).

În concluzie, metoda ecografică permite: a) confirmarea HTP și evaluarea neinvazivă cu relativă aproximație a valorilor PAP; b) aprecierea dimensiunilor și funcției VD; c) evidențierea unor cauze de HTP ținînd de patologia cordului stîng (infirmînd diagnosticul de CPC).

3. Scintigrama miocardică cu Thaliu-201 a fost folosită în studiul HVD începînd din 1976 cînd Cohen a observat că vizualizarea scintigrafică a VD nu se produce decît la bolnavii cu HVD. Fixarea Ta-201 de către cord fiind proporțională cu masa miocardică, VD normal avînd un perete subțire și o masă miocardică mică, proporțional cu cea a VS, nu apare în mod normal pe scintigramă. În funcție de gradul vizualizării VD și, deci, a gradului de HVD, Weitzenblum (1983) a propus o clasificare în patru stadii a bolnavilor cu CPC prin BPOC: gr 0 = radioactivitatea VD absentă (egală cu a fondului); gr. 1 = radioactivitate slabă (abia vizibilă); gr. 2=radioactivitate moderată (ușor vizibilă, dar mai mică decît cea a VS); gr. 3=radioactivitate importantă, mai mare sau egală cu cea a VS. Conform acestei clasificări diagnosticul prezumtiv de HVD poate fi pus în prezența gradelor 2 și 3 și este foarte posibil la gradul 1 de captare. Analiza captării scintigrafice a VD poate fi făcută prin inter-

Scanned with OKEN Scanner

pretare subiectivă sau prin analizarea computerizată a zonei de interes a VD a cărei radioactivitate este comparată cu fondul și cu zona VS. Sensibilitatea de identificare a HVD a fost în unele studii de 73%, făcînd din scintigrama cu Ta-201 cea mai sensibilă metodă neinvazivă de decelare a CPC în stadii incipiente; specificitatea este de 80% (Weitzenblum, 1983). Este o metodă ușor de aplicat, precisă, fără riscuri, oriunde există un serviciu de medicină nucleară, dar nu a intrat în uzul curent din cauza prețului încă ridicat al izotopului radioactiv utilizat.

4. **Angiografia nucleară computerizată** reprezintă metoda neinvazivă care a adus informațiile cele mai precise în studiul funcției VD, intrînd în uzul clinic curent în ultimii 10 ani. Aplicată în variantele tehnice „la prima trecere" și „la echilibru", ea furnizează informații privind modificările morfologice și funcționale ale VD și eficacitatea terapeuticii aplicate. Prin angiografie nucleară computerizată se obține FEVD, parametru hemodinamic esențial al funcției ventriculare. Determinarea FEVD angiografice a devenit metoda standard de validare a tuturor celorlalte metode implementate ulterior în studiul funcțional al VD (ecografice, rezonanța magnetică nucleară, tomografie de emisie etc.). Se folosesc în studiu Tc-99^{m} și mai recent Kr^{81}. Valoarea FEVD sub 45% este considerată patologică.

Prin metoda angiografiei nucleare computerizate se poate evalua eficacitatea unei terapii atît în studiu hemodinamic acut, evaluînd FEVD înainte și după administrarea unui agent medicamentos (de exemplu: un vasodilatator), cît și eficacitatea unei terapii mai complexe, repetîndu-se angiografia la diverse intervale de timp. Metoda este lipsită de risc, precisă și ușor de realizat de către un serviciu de medicină nucleară dotat. Ea este în special utilizată pentru aprecierea eficacității medicației vasodilatatoare, administrată cronic, în tratamentul HTP și a CPC.

Aplicînd angiografia nucleară computerizată într-o variantă tehnică cu corecție de atenuare, se pot determina volumele reale sistolic și, respectiv, diastolic ale VD (Dell Italia, 1985).

5. **Explorările de structură și funcție ale circulației pulmonare** reprezentate de *scintigrafia pulmonară* și *angiografia pulmonară de contrast* dau informații suplimentare asupra etiologiei și gradului afectării arborelui vascular pulmonar. Scintigrafia pulmonară și mai ales angiografia cu substanță de contrast sînt în special indicate atunci cînd se suspectează CPC prin tromboembolism pulmonar cronic.

Metoda de referință în aprecierea HTP și a comportamentului funcțional bazal și sub terapie a patului vascular pulmonar, rămîne cateterismul arterei pulmonare, metodă invazivă nelipsită de risc la bolnavii cu HTP grave și CPC. Cateterizarea AP cu cateter Swan-Ganz permite măsurarea presiunilor drepte și a presiunii blocate capilare, utile în problemele de diagnostic pozitiv și diferențial, precum și urmărirea efectelor terapiei de urgență. Deoarece la bolnavii cu HTP gravă, hipoxemie și CPC, introducerea unui cateter Swan-Ganz în AP comportă serioase riscuri (aritmii majore ventriculare, stop cardiac), indicațiile sale în CPC sînt limitate la: bolnavi severi cu eșec terapeutic, în cursul protezării

Scanned with OKEN Scanner

ventilatorii, în afectări concomitente de cord stîng sau în probleme de diagnostic diferențial cu implicații terapeutice, în evaluarea unor metode noi de tratament (vasodilatatoare, oxigenoterapie).

6. **Biopsia pulmonară** prin toracotomie minimă rămîne rezervată doar unor cazuri rare de CPC pentru evaluarea etiopatogeniei și prognosticului. Ea este indicată mai ales în HTPP, pentru excluderea unei HTP tromboembolice, dar nu este lipsită de riscuri (Wagenwoort, 1980, Nihill, 1980).

În ultimii ani s-au încercat noi metode care să permită decelarea precoce a HVD. S-au dovedit utile *rezonanța magnetică nucleară* (RMN), *tomografia de emisie pozitronică* (TEP) și *cinetomografia computerizată* (CTC). Aceste metode, aflate doar în faza experimentală, de cercetare, permit evaluarea volumului ventricular, a grosimii pereților ventriculari, a dilatării AP, ca și evaluarea FEVD pe baza volumelor ventriculare sistolic și, respectiv, diastolic și măsurării vitezei de curgere a sîngelui prin AP.

EVOLUȚIE. COMPLICAȚII. PROGNOSTIC

Evoluția CPC este variabilă și dependentă de boala de bază care a determinat HTP, de gradul HTP, de elementele de reversibilitate ale afecțiunilor pulmonare și ale HTP și de complicațiile numeroase pulmonare care pot agrava evoluția spre insuficiență respiratorie. Pe studii longitudinale efectuate în BPOC și în unele fibroze pulmonare, creșterea anuală a PAP medii a fost de numai 0,7 mmHg, ceea ce ar sugera o evoluție lent progresivă a HTP și un prognostic excelent dacă s-ar lua în considerare pentru evoluție numai ritmul de progresiune al HTP. În fapt, evoluția trebuie individualizată pentru fiecare tip etiologic de HTP și CPC. Pentru CPC produs de BPOC (cea mai frecventă etiologie), evoluția este determinată de severitatea obstrucției respiratorii, de ritmul acutizărilor bronșitice virobacteriene și, în final, de gradul hipoxiei alveolare pe care îl realizează. În timpul infecțiilor respiratorii, frecvent sezoniere, se realizează o hipoxie severă sub 50 mmHg PaO_2, hipercapnie semnificativă de 60—70 mmHg $PaCO_2$, acidoză respiratorie, toți factori de agravare a HTP hipoxice și de decompensare a cordului drept. Potențialul de reversibilitate al tulburărilor respiratorii și al HTP este destul de important deși limitat (prin oxigenoterapie, antibiotice, bronhodilatatoare, eventual corticosteroizi), astfel încît se obține la mulți bolnavi, în repetate situații, o ameliorare importantă a concentrației gazelor sanguine și reducerea insuficienței cardiace drepte. Dacă însă bolnavii cu BPOC au și o alterare semnificativă a excitabilității centrilor nervoși de control al respirației sau dacă există independent o hipoventilație alveolară de origine centrală — sindromul de apnee în somn, cu perioadele sale repetate de hipoxie severă — HTP se agravează brusc conducînd la insuficiență cardiacă dreaptă progresivă sau/și la aritmii periculoase.

În alte afecțiuni pulmonare, cu ritm de progresie a bolii mai lent, dar cu factori de reversibilitate minimi sau limitați ca, de exemplu, în emfizemul pulmonar esențial, fibroze pulmonare primitive sau în pneumoconioze, evoluția spre CPC se face mai lent; în schimb insuficiența car-

Scanned with OKEN Scanner

diacă dreaptă odată instalată este greu tratabilă, întrucît nu mai sînt prezenți factori de reversibilitate ai HTP.

Evoluția CPC prin HTPP sau a HTP prin embolism pulmonar cronic este severă (vezi capitolele „Hipertensiunea pulmonară primitivă" și „Tromboembolismul pulmonar"), cu toate progresele terapiei prin vasodilatatoare și/sau anticoagulante.

Prima insuficiență cardiacă dreaptă în cadrul evoluției CPC răspunde, de regulă, bine la tratament mai ales dacă administrarea de O_2 este adecvată, iar infecția respiratorie bine controlată. În timp însă, insuficiența cardiacă dreaptă survine din ce în ce mai repede — precipitată de eforturi, infecții respiratorii, poluare atmosferică, microtromboze pulmonare etc. — și posibilitățile de recompensare cardiacă devin mai limitate.

Progresele realizate în tratamentul HTP și al CPC prin oxigenoterapie cu debit mic și pentru perioade prelungite, par a influența favorabil evoluția nu numai pe termen scurt, dar și pe termen lung, în BPOC cu CPC hipoxic. Într-un studiu efectuat în S.U.A. și altul în Anglia, RVP și PAP au scăzut sau au rămas constante la bolnavii tratați cu O_2 cronic, sugerînd o stabilizare a bolii. La bolnavii netratați cronic cu O_2, PAP medie și RVP au crescut cu 3 mm și respectiv 100 dine/sec/cm^{-5} pe an, demonstrînd evoluția mai bună a bolnavilor cu CPC și BPOC prin oxigenoterapie cronică.

Rezumînd, evoluția CPC depinde de progresia bolii pulmonare, care în final determină severitatea alterării gazelor sanguine și gradul de reversibilitate a HTP, precum și de apariția insuficienței cardiace drepte — ea însăși cu un fond limitat de reversibilitate.

Mortalitatea la 3 ani prin CPC după prima decompensare cardiacă variază între 33 și 50%, dar alți autori (Rubin, 1984) citează chiar valori de 60—80%. Ea ar fi mai mică în cazul administrării cronice de O_2 la bolnavii cu BPOC, unde sînt prezenți factori de reversibilitate, dar mai mare la bolnavii cu pneumopatii interstițiale cronice.

Cauzele de deces sînt în primul rînd pulmonare (insuficiență respiratorie gravă, bronhopneumonie sau pneumonie severă, pneumotorax etc.) și în mai mică măsură cardiace. Insuficiența cardiacă dreaptă intratabilă (refractară) este relativ rar cauză unică de deces; mai adesea bolnavii fac tulburări de ritm amenințătoare — prin hipoxie, acidoză, administrarea de medicamente simpatomimetice, cardiopatie ischemică asociată sau tromboembolism pulmonar. De obicei insuficiența respiratorie severă precipitată de infecții bronhopulmonare, reprezintă cauza cea mai frecventă de mortalitate.

TRATAMENTUL CPC

Multitudinea tipurilor etiopatogenice ale CPC impun o terapeutică complexă și diferențiată, în funcție mai ales de principalul mecanism de producere al HTP, element esențial în supraîncărcarea prin presiune a cordului drept și a consecințelor sale, pînă la insuficiență cardiacă. În aceste condiții, obiectivele tratamentului în CPC se referă la: a) reducerea supraîncărcării cordului drept prin reducerea rezistenței arteriale

Scanned with OKEN Scanner

(RVP) şi a PAP şi b) eventual la tratamentul insuficienţei cardiace drepte, dacă ea a apărut. Realizarea acestor obiective se poate obţine prin: 1) tratamentul bolii de bază, de obicei pulmonare şi rar extrapulmonare, pentru controlul insuficienţei respiratorii; 2) oxigenoterapie, pentru a reduce hipoxia şi RVP, ambele parţial controlabile prin această metodă; 3) folosirea medicaţiei vasodilatatoare pulmonare pentru reducerea RVP şi HTP, în parte reversibile; 4) întrebuinţarea diureticelor pentru controlul retenţiei hidrosaline; 5) administrarea de digitală — deseori controversată; 6) sîngerări repetate pentru a obţine reducerea vîscozităţii sanguine şi un hematocrit sub 50—55%. În esenţă tratamentul CPC se referă la controlul HTP şi al factorilor săi de producere şi eventual la tratamentul insuficienţei cardiace drepte, dacă ea este prezentă.

1. **Tratamentul bolii de bază** constituie prima etapă, atît în prevenirea cît şi în tratamentul CPC constituit.

Cel mai adesea CPC este rezultatul evoluţiei BPOC, cu perioadele sale repetate de agravare a obstrucţiei bronşice şi de deteriorarea funcţiei pulmonare. Exacerbările infecţioase virobacteriene, mai ales în perioadele reci, umede sau/şi cu poluare atmosferică, sînt la baza episoadelor repetate de insuficienţă cardiacă dreaptă apărute pe fondul unui CPC compensat. Hipersecreţia mucoasă, inflamaţia bronşică, adesea bronhospasmul, agravează obstrucţia bronşică, cresc dezechilibrul ventilaţie/perfuzie, agravează hipoventilaţia alveolară şi produc, în final, hipoxemie, insuficienţă respiratorie şi agravarea HTP hipoxice. De aceea este relativ urgent ca tratamentul CPC decompensat să înceapă cu antibioterapie — în raport cu severitatea infecţiei bronşice, germenii probabili implicaţi, complicaţiile pulmonare asociate — şi eventual cu medicaţie mucolitică şi mucoreglatoare, pentru facilitarea eliminării secreţiilor bronşice. Terapia antibiotică este, de asemenea, necesară pentru perioade de 7—10 zile în orice acutizare a infecţiei bronşice din BPOC, evitîndu-se astfel agravarea tulburărilor respiratorii şi decompensarea cardiacă dreaptă.

Reversibilitatea parţială a obstrucţiei bronşice şi a tulburărilor fiziopatologice produse de ea — în special hipoxia alveolară şi hipoxemia — poate fi adesea obţinută prin folosirea medicaţiei bronhodilatatoare, în asociaţie sau nu cu doze moderate de corticosteroizi (prednison 0,5—0,75 mg/Kgc/zi, o perioadă de 10—14 zile). Administrarea de teofilină în doze medii de 10 mg/Kgc/zi, are efect direct bronhodilatator, stimulează centrul respirator şi creşte cu 15—20% eficienţa muşchilor striaţi respiratori (în primul rînd a diafragmului), întîrziind fenomenul de oboseală musculară. Au fost consemnate de asemenea şi efecte hemodinamice semnificative după administrarea de aminofilină i.v. în CPC: reducerea PAP prin vasodilataţie, scăderea presiunii telediastolice în VD şi VS fără modificarea indexului cardiac, creşterea FE (Mathay şi Berger, 1981). O ameliorare parţială a obstrucţiei bronşice prin medicaţie bronhodilatatoare poate fi obţinută mai ales în bronşita astmatiformă, astmul infecţios cronic şi bronhobronşiolita spastică. Testele de bronhomotricitate pot anticipa un rezultat eventual favorabil.

Tratamentul combinat antibiotic-mucolitic-bronhodilatator reduce obstrucţia bronşică, ameliorează travaliul respirator, ajută la eliminarea infecţiei şi secreţiei bronşice şi reduce presiunea intraalveolară. Se poate

Scanned with OKEN Scanner

întîmpla ca după bronhodilatatoare, hipoxia să crească datorită accentuării dezechilibrului dintre ventilație/perfuzie pe unitatea funcțională, ceea ce face necesară administrarea suplimentară și supravegheată de O_2. De obicei însă ventilația alveolară crește și hipoxemia și eventual hipercapnia se corectează.

Modalități similare de tratament trebuie aplicate și în alte forme etiologice de CPC în care infecția bacteriană poate fi pe primul plan al decompensării cardiace: bronșiectazii, chisturi aeriene infectate, fibroze pulmonare difuze și pneumoconioze, sindroame posttuberculoase etc. În toate aceste situații factorii de reversibilitate ai hipoxemiei și ai HTP hipoxice sînt limitați și rezultatele obținute mai slabe decît în CPC prin BPOC.

În variate sindroame de hipoventilație de origine centrală, cauză extrapulmonară de insuficiență respiratorie și CPC, unele măsuri terapeutice pot fi utile: bolnavii cu sindrom de obezitate-hipoventilație (sindrom Pickwick) se pot ameliora semnificativ prin slăbire; bolnavii cu sindrom de apnee în somn-hipoventilație, pot fi tratați prin traheostomie sau cu stimulatoare *(pace-maker)*, pe nervul frenic; centrul respirator răspunde în unele cazuri la medroxiprogesteron per os, 20 mg×2/zi. Ocazional pot fi utile intervenții chirurgicale corective ale configurației faringelui.

În sfîrșit, în CPC tromboembolic sau din HTPP cu microtromboze locale probabile sau dovedite, tratamentul anticoagulant per os cu derivați de cumarină, trebuie încercat o perioadă de mai multe luni, în speranța reducerii evoluției fenomenelor trombogene.

2. **Oxigenoterapie** pe sondă nazală, intermitentă, cu un debit de 6—8 l/minut a fost utilizată în tratamentul CPC din perioada 1960 cu rezultate inconstante. Deși unii bolnavi se ameliorau spectacular — atît din punct de vedere respirator cît și cardiac — la alții efectele terapeutice lipseau, deși hipoxemia alveolară justifica administrarea suplimentară de oxigen. S-au emis două explicații în parte verificate: administrarea intermitentă de O_2 cu debit mare, reduce hipoxemia, dar, înlăturînd stimulul hipoxic al centrului respirator care acționează prin intermediul chemoreceptorilor din glomusul carotidian, agravează hipercapnia, inducînd o depresie respiratorie și mai mare, pînă la carbonarcoză; administrarea prelungită de O_2 — pentru perioade mai lungi — ar angrena leziuni la nivel bronșic (cu necroze celulare) și la nivel alveolar (cu formare de membrane hialine).

În ultimii 15 ani s-a introdus ca metodă terapeutică de bază în CPC prin BPOC, oxigenoterapia cu debit mic. Administrarea pe sonda nazală sau, la nevoie, prin masca „Venturi", a unui debit de 1—4 litri O_2/minut, asigură o concentrație a oxigenului în aerul inspirat de 28—32%, ceea ce realizează o PaO_2 de minimum 60 mm Hg. În acest mod se realizează un transport de O_2 la țesuturi fără pericolul depresiei centrului respirator (Flick și Bloch, 1977) și, fapt esențial, se reduce HTP hipoxică. Durata zilnică a oxigenoterapiei trebuie să fie 15—18 ore, pentru a antrena o ameliorare clinică semnificativă și o scădere durabilă a PAP și RVP, fenomene care nu se observă la o administrare limitată numai pe durata nopții (Rubin, 1984). Administrarea suplimentară de O_2 trebuie combinată

Scanned with OKEN Scanner

cu tratamentul energic al bolii de bază, pentru a reduce obstrucția bronșică, facilitînd astfel efectele benefice ale O_2. Criteriile cele mai frecvent utilizate pentru instituirea terapiei cronice cu O_2 sînt: $PaO_2 \leqslant 55$ mm Hg, hematocrit $\geqslant 55\%$, aspect de P pulmonar pe ECG și edeme periferice (Mc Fadden jr., Braunwald E., 1988). La începutul oxigenoterapiei cu debit mic este necesară supravegherea bolnavului, cel puțin pentru starea de conștiență, tensiunea arterială, pulsul și $PaCO_2$; dacă starea de conștiență se agravează sau $PaCO_2$ crește cu mai mult de 15 mm Hg față de nivelul anterior se impune trecerea la ventilație mecanică.

Oxigenoterapia prelungită, cu debit mic, este utilă nu numai pentru tratamentul CPC la bolnavii cu insuficiență respiratorie globală, dar s-a impus ca terapie pe termen lung — de mai multe luni sau chiar 1—2 ani — la bolnavii cu BPOC; ea previne agravarea HTP hipoxice și reduce supraîncărcarea VD (Weitzenblum, 1985); reduce hipoxemia și efectele sale; reduce semnificativ mortalitatea în BPOC și CPC (Jazek, 1988) și ameliorează stabil funcția VD. Eficiența terapiei cu O_2 pe termen lung în CPC a fost dovedită prin folosirea angiografiei nucleare computerizate și determinarea repetată a FEVD (Morrison, 1986). Administrarea cronică a O_2 este facilitată de utilizarea aparatelor portabile prevăzute cu butelie de oxigen lichid sau cu concentratoare de oxigen, dar este încă o terapeutică scumpă și incomodă (Wisthal, 1987; Jazek, 1988).

3. **Tratamentul cu vasodilatatoare** a fost aplicat în ultimii ani în diverse forme de HTP și în CPC, plecîndu-se de la premisa după care postsarcina VD (RVP și PAP) poate fi scăzută prin vasodilatație arterială pulmonară. Existența unei componente reversibile vasoconstrictive reversibile, dovedită în cel puțin 2 forme de HTP, a întărit supoziția inițială: în HTPP este prezent, cel puțin la început, un mecanism vasoconstrictiv care explică tulburările presionale și pe cele morfologice ulterioare; în HTP hipoxică este, de asemenea, prezent un factor vasoconstrictiv, dovedit prin reversibilitatea la administrarea de O_2. Scopul final al terapiei vasodilatatoare în CPC și în HTP ar fi însă nu numai ameliorarea hemodinamicii, regresia HTP și a HVD, dar și a leziunilor structurale ale peretelui vascular pulmonar (Widimsky și colab., 1988).

Studiile inițiale au fost efectuate prin administrarea i.v. a unor vasodilatatoare, urmărindu-se efectele hemodinamice acute. Rezultate favorabile au fost semnalate cu izoproterenol, fentolamină, diazoxid, nitrați, prostaciclină (PGI_2), administrate pe termen scurt, constatîndu-se reducerea PAP pe perioada administrării, precum și ameliorarea performanței VD, apreciată prin explorare radioizotopică. Întrebuințarea în tratament cronic a vasodilatatoarelor, așa cum sînt necesare în CPC și diverse forme de HTP, este încă în curs de experimentare și definitivare și nu există pînă în prezent o concluzie sigură. Dificultățile evaluării rezultatelor țin de: selecția medicamentelor vasodilatatoare întrebuințate; identificarea bolnavilor cu HTP reversibilă, și care ar putea beneficia de un asemenea tratament; dificultăți în selecția metodelor de apreciere a rezultatelor hemodinamice; erori posibile rezultate din extrapolarea rezultatelor obținute în experiment acut, pentru tratament cronic.

Dintre substanțele vasodilatatoare care pot fi folosite cronic, există în prezent o experiență mai mare cu hidralazină, blocante ale canalelor de

Scanned with OKEN Scanner

calciu (Nifedipina, Diltiazem) și inhibitori ai enzimei de conversie (Captopril). Vasodilatatoarele menționate au însă efect nu numai pe circulația pulmonară, reducînd RVP și, eventual, PAP, dar au și efecte importante pe circulația sistemică, cu scăderea TA și influențarea variabilă a DC. Efectele favorabile ale vasodilatatoarelor în CPC și HTP ar trebui însă să realizeze o scădere mai mare a RVP decît a celei sistemice, însoțită de o scădere semnificativă a PAP, dar fără o modificare notabilă a tensiunii arteriale sistemice — elemente care nu se regăsesc în totalitate la medicația utilizată în prezent. În unele studii hidralazina (doze pînă la 200 mg/zi) sau nifedipina (30—40 mg/zi) s-au dovedit eficace, scăzînd RVP și crescînd DC la bolnavii cu HTP de diverse cauze. Nifedipina a dovedit, în plus, că inhibă reflexul vasoconstrictor hipoxic alveolo-arteriolar (Mc Muntry, 1980), la bolnavii cu CPC și BPOC. Rezultate relativ bune, în curs de verificare, s-au obținut și cu Diltiazem (120—180 mg/zi) sau Captopril (25—50 mg/zi). În alte cercetări însă, efectele au fost nule sau s-au produs agravări.

Indicațiile medicației vasodilatatoare în CPC se limitează actualmente mai ales la tratamentul HTPP și al HTP din BPOC. Selecția bolnavilor pentru acest tip de terapeutică este dificilă, pentru că numai aproximativ 20—25% din bolnavi comportă un beneficiu terapeutic; aceștia pot fi identificați printr-o probă farmacodinamică invazivă sau neinvazivă. Cel puțin pentru bolnavii cu BPOC și CPC, terapia cu vasodilatatoare trebuie să fie rezervată cazurilor care nu răspund la terapia convențională cu oxigen și bronhodilatatoare. Chiar în aceste situații, bolnavii sub tratament vasodilatator trebuie urmăriți suplimentar: acțiunea vasodilatatoare sistemică poate duce la creșterea debitului cardiac pentru a compensa hipotensiunea; dacă patul vascular pulmonar nu este suficient de distensibil se produce creșterea PAP și scăderea raportului ventilație/perfuzie cu agravarea schimburilor gazoase.

În prezent nu există un vasodilatator selectiv eficace pentru controlul HTP și a CPC. Un astfel de medicament ideal ar trebui să îndeplinească multiple calități (Widimsky și colab., 1988):

— să acționeze selectiv pe patul vascular pulmonar;

— să producă nu numai scăderea RVP, dar și o reducere marcată și durabilă a PAP;

— să crească DC și saturația în O_2 a sîngelui pulmonar;

— să scadă postsarcina VD în repaus și efort, iar funcția VD să rămînă normală sau să se amelioreze, dacă a fost în prealabil deteriorată. Utilitatea terapiei vasodilatatoare în CPC este în curs de evaluare, atît pentru efectele pe termen scurt, cît și în privința prognosticului pe termen lung.

4. **Diureticele** au indicație în CPC decompensat, atunci cînd edemele sînt importante și retenția hidrosalină, din mecanism adaptativ pentru creșterea presarcinii, devine un element negativ în evoluția bolii. De regulă, se folosesc diuretice potente, de tipul furosemidului sau acidului etacrinic, în doze obișnuite, cu rezultate similare. Ca urmare a administrării diureticelor în CPC se obțin mai multe efecte favorabile: se reduc relativ rapid edemele; se ameliorează circulația periferică, în special venoasă și schimburile de oxigen de la acest nivel; se ameliorează eficiența

Scanned with OKEN Scanner

contracției ventriculare prin scăderea volumului intravascular crescut excesiv, ceea ce duce la creșterea DC; se pot îmbunătăți schimburile gazoase pulmonare, dacă apa extravasculară pulmonară a fost crescută; ulterior, se poate obține o creștere a PaO_2 și, eventual, o scădere a $PaCO_2$. După unii autori (Braunwald), este îndoielnic că diureticele ar ameliora hemodinamica pulmonară și schimburile de gaze în absența decompensării ventriculului stîng. Cu toate reținerile, diureticele constituie o medicație indispensabilă în decompensarea cardiacă din CPC.

Dozele de diuretice se vor adapta stării clinice și vor fi scăzute odată cu reducerea semnelor de insuficiență cardiacă dreaptă. Se va avea în vedere posibilitatea apariției hipovolemiei, hipotensiunii arteriale și, eventual, a retenției azotate prin mecanism prerenal. Mai mult decît la alte tipuri de insuficiență cardiacă tratate cu diuretice, întrebuințarea lor excesivă poate să agraveze pierderea de H^+ și Cl^- indusă de hipercapnia cronică și să producă o alcaloză metabolică uneori severă. Alcaloza poate reduce suplimentar sensibilitatea centrilor respiratori bulbari la CO_2, iar hipokaliemia poate potența eventuala toxicitate digitalică. În aceste condiții, sînt de ales ca alternativă diureticele care economisesc potasiul (de exemplu, Amilorid 2,5 mg/zi sau Spironolactonă între 50 și 100 mg/zi) singure sau în asociație cu diuretice potente (de ansă) și administrare de ClK per os (1—3 g/zi). Preparatele de potasiu care nu includ clor nu sînt corespunzătoare pentru tratamentul alcalozei hipocloremice. Acetazolamida în doză de 500—1 000 mg/zi a fost, de asemenea, recomandată pentru corecția alcalozei hipocloremice din CPC decompensat; în prezent poate fi utilizat numai ca un diuretic adjuvant și temporar, în timp ce este înlocuit clorul.

5. **Administrarea de digitală** în CPC rămîne, după o experiență atît de îndelungată, încă o problemă controversată. Elementele de controversă privesc: efectul inotrop relativ mic pe VD, din cauza particularităților sale morfologice; insuficiența cardiacă dreaptă din CPC nu este, de obicei, însoțită de o scădere importantă a DC; digitala nu ar ameliora hemodinamica pulmonară, ci, dimpotrivă, ar crește PAP; toxicitatea digitalică ar fi deosebit de frecventă în CPC datorită hipoxiei miocardice și depleției de potasiu. Față de aceste obiecții se poate argumenta că digitalicele își exercită acțiunea pe un miocard ventricular drept remaniat, hipertrofiat și că ele se administrează nu ca monoterapie, ci în asociație cu celelalte mijloace destinate să scadă postsarcina VD. Cu toate controversele, administrarea de digitală în doze moderate, de exemplu, 5—6 comprimate săptămînal de digoxină a 0,25 mg este indicată în CPC cu tahiaritmii supraventriculare (neinduse de digitală), în CPC asociat cu insuficiență contractilă a VS (ischemică sau hipertensivă), precum și în cazurile de CPC decompensat la care se presupune un DC scăzut (retenție azotată, hipotensiune sau semne importante de HVD). Pentru celelalte situații de CPC decompensat, digitala poate fi, eventual, utilizată concomitent cu corectarea hipoxemiei și cu o urmărire atentă, pentru detectarea elementelor clinice și electrocardiografice de supradozaj digitalic. Administrarea de digitală nu trebuie făcută în raport cu frecvența ritmului sinusal, întrucît în CPC tahicardia sinusală este dependentă mai ales de hipoxemie și de stimularea simpatică și nu poate fi corectată prin glico-

Scanned with OKEN Scanner

zizi digitalici. Prescrierea de digitală în CPC cu cord mic, de exemplu, în emfizemul pulmonar predominant sau ca tratament preventiv pentru o eventuală decompensare cardiacă, nu este indicată.

Un efect inotrop pozitiv favorabil în CPC se poate obține prin administrarea de beta-simpatomimetice (în spray cu eficiență sistemică sau per lingual). Terbutalina, Salbutamolul au nu numai efecte benefice asupra bronhospasmului, dar pot ameliora condiția hemodinamică prin efectul lor inotrop pozitiv.

6. **Sîngerarea** este o metodă terapeutică adjuvantă în CPC, avînd drept scop reducerea vîscozității exagerate a sîngelui, cauzată de poliglobulia secundară hipoxemiei cronice. Este indicată numai dacă hematocritul este peste 55% și se practică sub forma unor emisii de sînge, în cantitate de 350—400 ml la o ședință. Bolnavii cu poliglobulii severe necesită adeseori 2—3 asemenea emisii în timpul unei spitalizări pentru insuficiență cardiacă dreaptă și uneori sîngerări de 300—400 ml în ambulatoriu, la 4—6 săptămîni interval. Scăderea hematocritului contribuie la ameliorarea hemodinamică și clinică a bolnavului, fără compromiterea capacității de transport a O_2 la periferie și diminuează riscul accidentelor tromboembolice, în contextul poliglobuliei severe.

BIBLIOGRAFIE SELECTIVĂ

1. ALLEN C. M. C. — Br. Med. J., 1988, 297: 1486.
2. ARNAUD A., PHILIP-JOËT, VESTRI R. și colab. — Am. Rev. Resp. Dis., 1986, 133: A 98.
3. BERGER H. S., MATTHAY R. A., LOKE J. și colab. — Am. J. Cardiol., 1978, 41: 897.
4. BOGDAN M. A. — Metode neinvazive de explorare a ventriculului drept și terapeutica modernă în cordul pulmonar cronic. Teză de doctorat, I.M.F. București, 1990.
5. BRADLEY D. T., RUTHERFORD R., PHILLIPSON E. A. și colab. — Am. Rev. Resp. Dis., 1985, 131, 835.
6. BURKE C. M., HARTLE M., DUNCAN J. și colab. — Br. Med. J., 1985, 290, 1251.
7. CHERNIACK N. S. — N. Engl. J. Med., 1981, 305: 325.
8. CUMMING CR., SEMPLE J. S. — Disorders of the respiratory system. Ed. a II-a, Blackwell Scientific Publications Ltd., Oxford, 1980.
9. DUȚU ȘT., TEODORESCU EXARCU I. — Fiziologia și fiziopatologia respirației. Edit. Medicală, Buc., 1979.
10. DANCHIN N., CORNETTE A., HEMIQUEZ A. și colab. — Am. Rev. Resp. Dis., 1986, 113, A 131.
11. DENOLIN H. — Mechanisms of pulmonary hypertension: În „Pulmonary circulation in health and disease". Sub red. Cumming Cr., Buonsignore G., Plenum Press, New York, 1980.
12. DENOLIN H. — Eur. Heart J., 1988, Supp. 9: 29.
13. ENSON Y. — Pulmonary Heart Disease. În „Textbook of Pulmonary Disease" sub red. Baum G. L., Wolinsky E. Little, Brown and Company, Boston, 1989, p. 1181.
14. FISHMAN A. P. — Pulmonary diseases and disorders, McGraw-Hill Book Company, New York, 1989.
15. FLICK M. R., BLOCK A. J. — Chest, 1979, 75, 8.

Scanned with OKEN Scanner

CAPITOLUL XLI

TROMBOEMBOLISMUL PULMONAR

L. GHERASIM, V. PARVU

Termenul embolism pulmonar se referă la ansamblul tulburărilor care rezultă din impactarea în circulaţia pulmonară a trombusilor venoşi sau cardiaci. Rareori trombuşii din arterele pulmonare se formează local, producînd aceleaşi tulburări ca cei embolizanţi. Întrucît originea venoasă a trombuşilor din circulaţia pulmonară este prevalentă, termenul de tromboembolism venos este adesea utilizat sub aceeaşi accepţiune. De asemenea, cu acelaşi înţeles sînt folosiţi termenii embolie pulmonară (EP), tromboembolism pulmonar sau tromboembolie pulmonară (TEP) sau boală tromboembolică (BTE), ultimul încercînd să definească mai precis diversitatea şi polimorfismul manifestărilor morfologice, fiziopatologice, clinice şi terapeutice ale embolismului pulmonar.

În afara emboliilor pulmonare prin cheaguri sanguine — fenomenul de departe cel mai frecvent — acestea se mai pot produce prin materiale nontrombotice (lichid amniotic, grăsimi, aer, material septic, fragmente tumorale etc.), situaţie descrisă drept embolism pulmonar specific. Consecinţele emboliilor pulmonare nontrombotice sînt cel mai adesea deosebite de cele întîlnite în TEP.

INCIDENŢĂ

TEP este una din cele mai frecvente afecţiuni pulmonare acute; el este comun serviciilor de medicină internă, cardiologie, oncologie, neurologie, chirurgie, ortopedie, traumatologie, obstetrică-ginecologie, unde se întîlneşte ca diagnostic curent. Se apreciază că în S.U.A. peste 500 000 de persoane au anual un episod de EP, care produce minim 50 000 de decese (7). Incidenţa mare a EP în diversele specialităţi medicale şi chirurgicale menţionate este în corelaţie cu incidenţa mare a trombozei venoase profunde (TVP) la bolnavii îngrijiţi în aceste specialităţi, TEP fiind o complicaţie a TVP. EP nu este numai o afecţiune frecventă, dar este în acelaşi timp o boală subdiagnosticată în mod frecvent, datorită sărăciei sau atipiei manifestărilor sale clinice. Astfel, cel puţin 70% din episoadele tromboembolice letale nu sînt recunoscute intra vitam (54). Pentru cazu-

Scanned with OKEN Scanner

rile diagnosticate intra vitam și tratate mortalitatea este de aprox. 8—10%, pe cînd în cele nerecunoscute și deci netratate mortalitatea poate depăși 30% (20). EP apare astfel ca o boală care poate fi tratată eficient dacă este diagnosticată și care, mai ales, poate fi prevenită, avînd în vedere și mijloacele eficace de prevenire a TVP.

Dimensiunea problemei EP este subliniată de studiile necropsice: în studiile anatomice de rutină incidența TEP variază între 15—30%, dar dacă sînt utilizate tehnici speciale, inclusiv examenul microscopic, incidența variază între 50 și 68%, iar la anumite grupe de bolnavi ajunge la 80% (54). Deși numai o parte din EP sînt cauza directă sau contributorie de moarte, TEP reprezintă, cel puțin în țările dezvoltate, a treia cauză de mortalitate generală, la egalitate cu accidentele vasculare cerebrale (87).

Incidența reală a TEP este dificil de stabilit pe datele clinice, avînd în vedere faptul că prin utilizarea mijloacelor convenționale de diagnostic nu pot fi recunoscute decît mai puțin de 30% din episoadele embolice (47). De asemenea, aproximativ 50% din diagnosticele clinice de TEP nu sînt confirmate angiografic sau prin examen necropsic (20). În schimb datele anatomice sînt edificatoare: la examenele necropsice curente în spitale generale incidența este de aproximativ 15%, apropiată în majoritatea statisticilor riguroase și variind între 12,3% și 25% (73). Pe studii anatomice țintite, cu examen atît macroscopic cît și microscopic, în care sînt cercetați atît embolușii proaspeți cît și sechelele unor embolii vechi (remnanți embolici), proporția crește la 50—70%: 64% Freiman (30), 69,3% Havig (47), cifre impresionante și în parte surprinzătoare.

Incidența TEP este variabilă, în raport nu numai cu criteriile de diagnostic anatomic folosite, dar mai ales cu vîrsta bolnavilor și tipul de boală primară care a dus la deces. La tineri TEP fatal este extrem de rar, în schimb el crește progresiv după vîrsta de 40 de ani. La cardiacii decedați incidența TEP este foarte ridicată, în unele studii fiind întîlnită la 48% din bolnavii decedați în insuficiență cardiacă (96). Într-un studiu anatomic propriu, bazat pe 898 examene necropsice consecutive, incidența TEP la cardiaci a fost de 27,5%, dar la valvulari de 50,3% (34). TEP se întîlnește la 40—60% din bolnavii care decedează după fractură de femur sau bazin sau după chirurgia șoldului, reprezentînd cea mai frecventă cauză de deces la aceștia (50).

De asemenea, și la alte grupe de bolnavi (bolnavi operați pe abdomen sau pelvis, fracturi de col femural sau bazin, bolnavi neurologici cu hemiplegii sau paraplegii, infarct miocardic acut netratat cu anticoagulante etc.) TEP este frecvent, în raport cu incidența TVP, respectiv cu prezența factorilor de risc cumulați pentru această afecțiune. Întrucît în afecțiunile citate incidența TVP, apreciată pe baza studiilor efectuate cu fibrinogen marcat cu I^{125}, este de 20—40% (50), iar indicele de embolizare de aproximativ 20% (7), rezultă că incidența clinică a TEP este în aceste cazuri deosebit de mare. După unele statistici TEP ar fi cea mai frecventă boală pulmonară letală, înaintea pneumoniilor sau carcinomului bronșic (54).

În ultimul timp este semnalată distribuția circadiană a TEP fatal, similară cu cea a accidentelor coronariene acute și a morții subite, cu o incidență maximă în primele ore ale dimineții și un minimum după amiază (15). Aceste variații temporale ale EP sînt puse în legătură cu o

Scanned with OKEN Scanner

creştere a tonusului simpatic, cu modificările tonusului muscular şi variaţiile implicite ale tonusului venos, precum şi cu descreşterea activităţii fibrinolitice şi a nivelului antitrombinei III şi cu creşterea agregabilităţii plachetare — fenomene evidenţiabile în primele ore ale dimineţii (15).

TEP este mai frecvent în prezent, fapt explicabil prin cunoştinţele mai bogate asupra bolii, prin diagnosticul mai exact, datorat în special modalităţilor tehnice mai numeroase şi mai precise de stabilire, dar şi prin creşterea reală a incidenţei sale. În R. F. Germania, Anglia, Elveţia, numărul deceselor atribuite TEP s-a dublat între 1961—1980, iar în Japonia frecvenţa TEP s-a triplat în ultimii 20 de ani (7).

ETIOLOGIE

Etiologia EP se suprapune în bună parte pe cea a TVP (vezi capitolul „Tromboza venoasă profundă"). Virchow a fost primul care a demonstrat legătura dintre embolusii pulmonari şi trombusii din venele membrelor inferioare, aserţiune reconfirmată de toate studiile ulterioare. În prezent diagnosticul, profilaxia şi tratamentul TEP se bazează pe faptul acceptat că manifestările tromboembolice pulmonare semnificative sînt aproape totdeauna o complicaţie a TVP.

Sursa venoasă a EP nu este decît în 1/3 din cazuri evidentă clinic şi mai mult de 1/2 din EP urmate de deces îşi au originea în TVR asimptomatice (50). De altfel, mai mult de 1/2 din bolnavii cu dovezi flebografice sau radioizotopice de TVP nu au simptome şi semne clinice (47). În unele cazuri de TVP semnele acesteia apar evidente clinic numai după producerea accidentelor embolice. Legătura între TVP şi EP este demonstrată de studiile flebografice, totdeauna pozitive în TEP masiv şi mai ales de studiile anatomice, care evidenţiază tromboze în venele profunde, adesea multiple, în toate cazurile de TEP masiv (86). Trombusii venoşi se fragmentează adesea la trecerea lor prin cordul drept, astfel încît forma şi mărimea lor se schimbă, îngreunînd recunoaşterea originii lor reale.

Trombusii localizaţi în venele profunde ale membrelor inferioare, în special în axul iliofemural, dar şi în venele axiale ale gambei, sinusurile venoase ale solearilor şi chiar în cele plantare sînt sursa TEP în minimum 80% din cazuri (54). Pentru TEP masiv sursa embolismului este aproape totdeauna axul venos ileofemural, în special vena femurală comună şi vena iliacă externă. În schimb, pentru TEP mediu sau minor (periferic) sursa cea mai frecventă a embolizărilor o constituie — în aproape 2/3 din cazuri — trombozele venoase distale, în venele axiale ale gambei sau în plexul venos solear (50). O parte din EP importante îşi au originea în venele gambei sau în venele poplitee, deşi extensia proximală a trombozei venoase este foarte probabilă şi în aceste cazuri.

La mai puţin de 10% din cazurile de TEP fatal sursa emboliilor este tromboza venei cave inferioare, produsă fie prin extensia trombozei axului iliofemural, fie prin compresie sau invazie tumorală locală (54).

În cazuri mai rare, care nu depăşesc 5—8% din TEP, trombozele venoase periprostatice sau periuterine, cele de la nivelul venelor extre-

mităților superioare, al venei cave superioare, al venelor profunde ale gîtului, sînt sursă de embolism pulmonar, în general de volum mediu sau mic (20). De multe ori tromboza venelor din bazin coexistă cu o TVP în axul iliofemural.

Rolul tromboflebitelor superficiale în producerea EP este redus. De regulă tromboza venoasă superficială, de exemplu în axul safenei, se însoțește relativ rapid de o reacție inflamatoare parietală cu fixarea trombusului și deci de reducerea posibilității de embolizare. De regulă cînd o tromboflebită superficială se însoțește de TEP, sursa embolizării este o TVP, secundară extensiei trombozei din venele superficiale. Riscul de EP crește însă cînd tromboflebita superficială se constituie pe vene varicoase (în special la membrele inferioare). Rareori cauza poate fi reprezentată de o flebită de cateter (vena humerală sau subclavie).

Trombușii situați în cordul drept, mai ales în caz de dilatație cardiacă importantă, fibrilație atrială, infarct miocardic de VD, sînt sursă de EP la mai puțin de 10% din bolnavi (38). În marea majoritate a cazurilor trombușii cardiaci coexistă cu TVP, astfel încît și la cardiaci EP este provocată cel mai adesea de trombușii venoși și nu de cei cardiaci (47, 54).

Tromboza primară a arterelor pulmonare reprezintă o cauză rară de TEP; ea a fost identificată numai în 6 cazuri dintr-o serie de 935 necropsii consecutive ale lui Fowler, dar diferențierea netă între tromboza locală primară și embolia fixată la peretele arterial nu este totdeauna ușoară (7). Tromboza pulmonară — de obicei pe arterele elastice mari — este mai frecventă la bolnavii cu insuficiență cardiacă congestivă și hipertensiune pulmonară (HTP) importantă și de durată, în cordul pulmonar cronic cu poliglobulie, în bolile maligne cu infiltrare tumorală a peretelui arterial, adică în situațiile cu ateroscleroză sau arterită pulmonară. În schimb tromboza arterelor mici (distale), care se găsește adesea la nivelul focarelor bronhopneumonice, are o cauză locală și nu se integrează în TEP.

Asocierea strînsă dintre TVP și TEP explică faptul că factorii etiologici și cei de risc pentru cele două afecțiuni sînt comuni. Avînd în vedere că TVP nu este evidentă clinic la cea mai mare parte din episoadele de EP, studiul factorilor de risc capătă din punctul de vedere al profilaxiei o importanță deosebită. *Factorii de risc al TEP* și implicit al TVP reprezintă situații sau condiții patologice care se asociază frecvent cu cele două afecțiuni și care acționează prin intermediul unuia sau a mai multora din mecanismele de producere a trombozei venoase (TV): staza venoasă, hipercoagulabilitatea sanguină și leziunea parietală. Studiul lor detaliat se găsește la capitolul „Tromboza venoasă profundă. Printre cei mai importanți factori de risc întîlniți în TEP se numără (41): vîrsta înaintată (peste 60—70 ani), imobilizarea la pat prelungită (peste 3—5 zile) prin afecțiuni medicale, chirurgicale, ortopedice sau neurologice, insuficiența cardiacă congestivă severă, infarctul de miocard acut — netratat cu anticoagulante —, neoplazii — în special cu localizare digestivă, pulmonară sau prostatică —, infecții generale severe, TVP sau TEP în antecedente, operații mari — mai ales pe abdomen, micul bazin sau chirurgia ortopedică a femurului sau șoldului —, sarcina și puerperiul. Aceste condiții, precum și altele, favorizează sau declanșează fle-

Scanned with OKEN Scanner

botromboze, de obicei prin asocierea stazei cu inducerea unei stări procoagulante.

Un aspect important al EP privește modalitatea prin care un trombus venos dintr-o venă profundă, sau o parte din el, se desprinde și migrează ca embolus pînă în circulația pulmonară. Factorii care par să joace rol în embolizare includ: gradul de ancorare al trombusului la peretele venos, structura trombusului și modificările de presiune și flux venos care favorizează detașarea și fragmentarea trombusului. De obicei trombușii recenți, formați din fibrină, hematii și plachete (trombușii roșii), neaderenți de peretele venos și la care nu a început procesul de endotelizare și organizare, au probabilitatea cea mai mare de a emboliza. Acest aspect se întîlnește în special în primele 3—7 zile de la inițierea trombozei venoase la nivelul sinusurilor venoase, valvulelor sau joncțiunilor venoase, urmată de extinderea procesului de coagulare intravenoasă (8). Mersul după cîteva zile de imobilizare strictă la pat, o contracție musculară bruscă, creșterea bruscă a presiunii venoase, eventual cu inversarea fluxului venos iliofemural (după strănut sau defecație), tentativa de reducere a unei fracturi la membrul inferior sînt situații care modifică parametrii circulației în venele mari, favorizînd embolizarea.

Frecvența sau gradul de embolizare pot fi estimate printr-un index de dislocare a trombușilor venoși, care se calculează din numărul de cazuri cu TEP recent raportat la numărul de cazuri cu TVP (ambele determinate necropsic) (54). În medie, frecvența detașării unui trombus venos și a embolizării pulmonare este de aproximativ 20% (7), fiind mai mare la bolnavii chirurgicali decît la cei medicali, la bolnavii cu tromboză iliofemurală decît la cei cu TV distală, precum și la bolnavii cu TVP manifestă clinic decît la cei cu TVP asimptomatică. În schimb studiile de scintigrafie pulmonară au identificat EP la aproximativ 50% din bolnavii cu TVP (1). Incidența embolizării din TVP subpoplitee a fost de 30%, a crescut la 50% cînd aceasta s-a extins la venele poplitee și a ajuns la 66% în cazul flebotrombozei venei femurale superficiale (1).

MORFOPATOLOGIE

Morfologia embolușilor este importantă, pentru că evoluția imediată și în parte și cea ulterioară depinde de lungimea, diametrul și numărul trombușilor impactați în plămîn. Embolușii mari produc tulburările fiziopatologice și morfopatologice cele mai marcate și sînt cei mai periculoși; cei mici sînt rareori fatali, dar pot produce tulburări severe dacă sînt multipli și bilaterali.

Embolușii pot fi clasificați în majori (masivi) sau centrali, în medii (periferici) sau distali și în microembolușii (microscopici). În plămînul tromboembolic de obicei sînt prezente mai multe tipuri de embolușii, ceea ce denotă existența unor episoade recurente. Infarctul pulmonar (IP), leziune clasică de tromboembolism, este o complicație inconstantă în EP, survenind mai ales în formele medii și în condiții circulatorii și ventilatorii speciale.

Există unele criterii morfopatologice ce permit diferențierea între o embolie și o tromboză primară locală. Embolușii pulmonari coexistă

Scanned with OKEN Scanner

practic totdeauna cu trombuşi venoşi găsiţi la examenul anatomic, au calibrul şi forma venei de origine, adesea au urmele unor valvule venoase, nu sînt ancoraţi la peretele arterial pulmonar şi nu sînt prezente leziuni importante aterosclerotice sau de arterită pulmonară (57).

Embolia masivă este determinată de un embolus de calibru mare, de obicei cu diametrul de 1—1,5 cm şi cu lungime variabilă, între cîţiva cm şi 20—30 cm (54). Ei sînt fixaţi la bifurcaţia arterei pulmonare sau produc ocluzia unei artere pulmonare principale sau a minimum două artere lobare, realizînd o reducere de 50—70% a patului vascular pulmonar. Embolusii mari sînt adesea încolăciţi şi fixaţi ca atare în artera pe care o obstruează sau sînt fragmentaţi în alţii de dimensiuni mai mici, odată cu trecerea prin ventriculul drept. De multe ori însă embolismul masiv coexistă cu embolism de volum mediu, care produce sau nu IP. În aproximativ 70% din cazurile de deces subit sau rapid prin EP la examenul anatomic se găsesc trombuşi masivi; cel mai adesea dilataţia cardiacă dreaptă coexistă cu o EP masivă (20, 86).

În EP de volum mediu (submasivă) sau distală sînt prezenţi trombuşi roşii, neaderenţi, în ramurile sublobare sau în artere pulmonare periferice cu diametrul de 2—3 mm (54). Frecvenţa cu care se identifică şi numărul trombilor depind de tehnica folosită; de obicei trombuşii sînt multipli (în 35—70% din cazuri). Originea acestor trombuşi de volum mediu se găseşte în venele profunde periferice, sub vena poplitee sau în venele din pelvis; rareori ei provin din fragmentarea unor trombuşi proaspeţi voluminoşi iliofemurali. În aproximativ 30% din cazuri EP medie sau distală se însoţeşte de IP complet sau, mai rar, de atelectazie congestivă sau edem pulmonar localizat (54).

Microtrombuşii pulmonari se identifică microscopic şi se găsesc în vasele pulmonare cu diametrul sub 1 mm. Rolul lor în patologia TEP este încă neprecizat.

După impactarea unui embolus în circulaţia pulmonară, în special în emboliile masive, se poate constitui o tromboză secundară, distal de obstrucţie şi, mai rar, proximal. Aceasta măreşte volumul embolusului iniţial şi poate creşte gradul de obstrucţie a patului vascular, contribuind la agravarea tulburărilor respiratorii şi hemodinamice.

Studii morfopatologice amănunţite au demonstrat numărul mare de emboluşi pulmonari, în unul sau ambii plămîni. În unele cazuri toţi embolusii par recenţi, iar multitudinea lor poate fi explicată prin fragmentarea unui trombus după detaşarea sa de peretele venos sau prin desprinderea unui număr mai mare de trombuşi, la intervale scurte, din mai multe vene trombozate. În multe situaţii însă embolusii sînt de vîrste diferite (recenţi, pe cale de organizare) şi constituie mărturia unui embolism pulmonar recurent. În unele studii (47, 54), la aproape 1/2 din cazurile de EP fatală s-au găsit elemente morfopatologice de TEP recurente.

Infarctul pulmonar este o leziune clasică în TEP. Incidenţa infarctului la necropsie la persoanele a căror cauză directă sau contributivă de deces este EP variază între 17% şi 58,7% (54) şi este maximă în cazul insuficienţei cardiace congestive. În studii morfologice cu tehnici speciale raportul embolie/infarct este de aproximativ 10/1, astfel încît embolismul fără infarct este regula generală şi infarctul excepţia. IP în TEP

Scanned with OKEN Scanner

masiv este neobișnuit; este mai frecvent în TEP mediu, însă și în această situație apariția sa este inconstantă.

Morfologic IP se prezintă ca un bloc de induraţie roșie, cu sediu subpleural și cu o suprafață de minim cîțiva cm². Forma sa este clasic triunghiulară cu vîrful spre inimă sau hil, porțiunea proximală avînd o concavitate privind central; IP poate avea o formă rotundă sau ovalară, centrată în acest caz de o arteră obstruată. Indiferent de forma infarctului, diametrul cel mai mare al leziunii este paralel cu suprafața pleurei, iar o margine a sa se află în contact cu pleura viscerală. Această topografie explică pleurita fibrinoasă sau exsudativă întîlnită frecvent în IP recent.

Obstrucția arterială tromboembolică, situată spre vîrful IP, este aproape totdeauna prezentă și mărimea IP este pozitiv și semnificativ corelată cu diametrul arterei obstruate. Totuși, pe același plămîn se pot găsi obstrucții vasculare tromboembolice fără leziuni de infarct și invers, IP în absența unei tromboze pulmonare macroscopice. Foarte adesea, în special la cardiaci, infarctele pulmonare sînt multiple, în diverse etape de evoluție, sugerînd accidente tromboembolice recurente. Sediul IP este net predominant în lobii inferiori, în special în plămînul drept, corespunzător și distribuției generale a tromboemboliilor.

Microscopic leziunea de IP este constituită de o infiltrație hemoragică apoplectică, atît interstițială cît și alveolară, precedată de o intensă congestie. Eritrodiapedeza difuză intraalveolară se combină cu un grad de edem, mai ales periferic, cu marginile nedelimitate de septurile interlobulare. Structurile pulmonare astfel infiltrate — mai ales pereții alveolari — suferă un proces de necroză ischemică, mai accentuată și mai extensivă în aria centrală a IP. În lumenul vaselor sanguine din aria de infarct se constată frecvente tromboze în artere, capilare și venule. Eritrocitele extravazate sînt supuse unui proces de degradare progresivă, cu fagocitarea hemosiderinei eliberate. Uneori leziunea constituită după obstrucția unei artere pulmonare medii nu este cea de IP complet (cu necroză ischemică), ci de atelectazie congestivă sau de infarct incomplet, leziune rezolutivă în cîteva zile, formată din eritrocite extravazate în alveole, edem localizat, dar fără necroza și distrugerea pereților alveolari.

Constituirea infarctului în plămînul tromboembolic se realizează în aproximativ 24—48 ore, existînd totdeauna un decalaj de timp între obstrucția vasculară și constituirea și decelarea IP anatomic, clinic sau radiologic.

După cîteva zile de la producerea leziunii, la periferia infarctului apare un țesut de granulație, traducînd reacția inflamatoare. În cîteva săptămîni, în raport cu întinderea infarctului și cu intensitatea mecanismelor locale pulmonare, leziunea se organizează fibros, rămînînd o cicatrice lineară fibroasă, uneori cu aderențe pleurale. În infarctele pulmonare mari se poate produce o necroză centrală și constituirea unei cavități. Excavarea infarctului poate fi urmarea unor tromboembolii septice (din flebită septică), a unei infecții secundare aerogene sau a unei necroze cu lichefiere neînfectată (necroza ischemică extinsă) (88). ún mod excepțional zona centrală necrotică a infarctului se înconjoară de un țesut scleroinflamator, realizînd o leziune densă și neregulată de IP pseudotu-

Scanned with OKEN Scanner

moral, greu de diferențiat macroscopic de neoplasmul bronhopulmonar sau de pneumonia cronică.

În plămînul tromboembolic se pot găsi leziuni combinate, constituite simultan sau succesiv, explicînd și denumirea de BTE pulmonară, adesea utilizată. Astfel pot fi notate: EP masive recente, embolii periferice recente sau vechi, IP unice sau multiple, în diverse etape de evoluție, atelectazie congestivă (pneumonită ischemică), leziuni localizate de edem pulmonar pasager, atelectazie în teritorii adiacente infarctului, pleurită fibrinoasă a pleurei viscerale, asociată sau nu cu exsudat serofibrinos sau hemoragic pleural.

Patogeneza IP este incomplet cunoscută, deși s-au scurs peste 170 de ani de la descrierea sa de către Laënnec. Obstrucția embolică a unei artere pulmonare de diametru mediu, în condiții experimentale sau la o persoană cu plămîn normal, cel mai adesea nu este urmată de un IP. Circulația colaterală între arteriolele bronșice și cele pulmonare supleează în această situație deficitul de circulație și menține viabilitatea parenchimului pulmonar (100). În schimb IP se constituie frecvent cînd la obstrucția vasculară pe o arteră pulmonară medie sau distală se adaugă staza venoasă, reducerea fluxului sanguin în arterele bronșice (hipotensiune arterială sau șoc), scăderea ventilației locale, de exemplu prin obstrucție bronșică, și infecția sau edemul pulmonar (100). Aceste condiții grăbesc infarctarea prin compromiterea circulației colaterale din arterele bronșice sau prin favorizarea stazei în circulația intrapulmonară. Sîngele din aria infarctată poate fi sînge de reflux din venele pulmonare sau din arterele bronșice (în care nivelul presional este mai mare), dar hemoragia este mai probabil secundară ischemiei țesuturilor, stazei sanguine, leziunii endoteliului capilar și necrozei (35, 100). Patogeneza IP astfel concepută explică de ce infarctul este mult mai frecvent la cardiacii cu insuficiență congestivă (ajunge la 50—70% din totalitatea tromboembolii-lor, față de 10—15% la persoane fără afecțiuni cardiopulmonare) (96), la bolnavii cu șoc sau la cei cu afecțiune pulmonară preexistentă (de exemplu bronhopneumopatie obstructivă cronică în care există o afectare a circulației bronșice).

Rezoluția obstrucției vasculare embolice este un fenomen demonstrat morfologic, precum și prin cercetări angiografice sau scintigrafice seriate. Ea se realizează printr-un proces de fibrinoliză, începe după primele 24 de ore, este de aproximativ 60% după 14 zile și de peste 80% după 3 luni (39). Cel mai adesea rezoluția embolusului este completă, dar într-o proporție de cazuri rămîn modificări vasculare pulmonare (remnanți postembolici), cu rol patologic limitat. Soarta fiecărui embolus din circulația pulmonară depinde de mărimea sa, de vechimea trombusului înainte de embolizare și de eficiența mecanismelor fibrinolitice locale și generale.

Fragmentarea cheagurilor în timpul pasajului prin ventriculul drept sau chiar după impactarea lor în arterele pulmonare elastice sub influența presiunii fluxului sanguin reprezintă prima etapă a rezoluției obstrucției pulmonare embolice. Acest fenomen mecanic poate transforma o obstrucție completă în una incompletă sau poate schimba dimensiunea și localizarea cheagurilor în vasele pulmonare distale, facilitînd procesul de fibrinoliză.

Scanned with OKEN Scanner

Fibrinoliza reprezintă mecanismul major care reduce dimensiunea emboluşilor pulmonari sau produce disoluţia lor completă. Ea începe imediat după embolizare, aşa cum a fost demonstrată şi experimental, şi este maximă în emboliile proaspete. Sînt posibile trei mecanisme de tromboliză la nivel pulmonar, similar cu ceea ce se întîmplă în TVP: 1) un proces umoral extern, prin activarea plasminogenului din sînge, proces mai eficace cînd emboluşii sînt murali şi neocluzivi; 2) digestia fibrinei de către polimorfonuclearele din emboluşi; 3) digestia fibrinei prin activarea plasminogenului din interiorul trombusului de către activatorul său tisular eliberat de celulele intimale.

Organizarea tromboemboluşilor din circulaţia pulmonară este un proces celular dinamic, care duce cel mai adesea la încorporarea acestora în peretele arterial şi constituirea unor leziuni reziduale minime sau, mai rar, la constituirea unor trombuşi cronici, parţial sau total ocluzivi.

După fixarea emboluşilor la intimă, paralel cu procesul de fibrinoliză se produce o endotelizare care înglobează practic tot trombusul; în acelaşi timp trombusul este invadat de fibroblaşti, monocite şi capilare. Ca urmare, eritrocitele, fibrina şi trombocitele din embolus dispar progresiv, fiind înlocuite de un ţesut fibro-colagenos, care produce retracţia trombusului organizat. În final el este transformat într-o placă fibro-intimală sau într-o bandă fibroasă reziduală neobstructivă, inclusă în peretele arterial pulmonar. Recanalizarea prin capilare de neoformaţie este de asemenea posibilă.

La o minoritate de cazuri (aproximativ 1% din totalul TEP) (54) organizarea cronică a emboluşilor poate duce la fixarea lor pe peretele arterial, fapt ce realizează o obstrucţie vasculară de diverse grade şi, dacă aceasta este marcată, la producerea unei hipertensiuni pulmonare (HTP) tromboembolice cronice. Unii din aceşti emboluşi organizaţi cronic se găsesc în arterele elastice mari, lobare sau segmentare, iar alţii sînt diseminaţi în arterele musculare distale ca microtrombuşi; în acest ultim caz leziunile arteriolare pulmonare sînt aproape similare cu cele din hipertensiunea pulmonară primitivă (HTPP).

Unele leziuni macro- şi microscopice constatate în arterele pulmonare tardiv după episoadele tromboembolice sînt considerate sechelele vasculare ale acestora. Astfel, sînt descrise plăci, benzi sau chiar inele fibroase ca remnanţi postembolici. Ele sînt formate din ţesut fibros, adesea celule musculare netede, uneori neocapilare, focare de hemosiderină şi sînt acoperite de un endoteliu. Aceste tipuri de leziuni se găsesc relativ rar, chiar la examenul morfologic amănunţit (aproximativ 0,5—0,7% din necropsii) (54), ceea ce sugerează că numai o mică parte din EP produc leziuni fibroase (poate chiar plăci de aterom), incidenţa TEP la necropsii fiind în medie de 12—15% (38). Există multiple argumente că leziunile semnalate sînt remnanţi postembolici: 1) ele se găsesc regulat în TEP recurent; 2) tipic sînt localizate proximal faţă de locul de impactare a emboluşilor, la diviziunea vaselor; 3) unele din leziuni conţin hemosiderină; 4) benzi sau plăci fibroase posttrombotice similare se găsesc adesea în venele femurale sau alte vene; 5) frecvent se găsesc stadii inter-

Scanned with OKEN Scanner

mediare între tromboembolusi și structuri fibroase murale vechi. Rolul acestor leziuni reziduale vasculare postembolice este limitat și ele nu par să joace un rol semnificativ în evoluția pe termen lung a BTE pulmonare.

FIZIOPATOLOGIE

După ce un trombus se detașează de la locul de origine și embolizează în circulația arterială pulmonară, se produce o întrerupere completă sau parțială a fluxului sanguin într-o porțiune de plămîn. Ca urmare apar tulburări circulatorii și respiratorii variate, în raport cu mărimea embolusului, localizarea în patul vascular pulmonar și starea cardiorespiratorie anterioară episodului tromboembolic.

Mărimea embolusului este factorul esențial care determină gradul obstrucției vasculare pulmonare și intensitatea tulburărilor respiratorii; un embolism masiv reduce cu cel puțin 50% patul vascular pulmonar și generează o HTP acută severă. În eventualitatea embolismului mediu tulburările hemodinamice sînt mult reduse și au o durată scurtă. Obstrucția mecanică prin embolizare joacă rolul principal în producerea tulburărilor hemodinamice, dar factorii vasoconstrictivi, reflecși sau umorali, amplifică tulburările din circulația pulmonară. Starea cardiopulmonară premergătoare TEP este de asemenea importantă: la persoane cu HTP preexistentă de diverse grade sau cu modificări ventilatorii amploarea tulburărilor fiziopatologice este mai mare, astfel încît chiar embolismul mediu sau mic, mai ales recurent, poate produce efecte cardiopulmonare severe. Consecințele fiziopatologice ale TEP, respiratorii și hemodinamice, apar astfel diferite.

FIZIOPATOLOGIE RESPIRATORIE.

Consecințele respiratorii majore ale TEP includ: producerea unui spațiu mort alveolar și creșterea ventilației spațiului mort; reducerea de volum a porțiunii de plămîn embolizat; scăderea surfactantului; tulburarea schimburilor gazoase la nivel pulmonar cu hipoxemie (35). Aceasta se poate traduce prin tahipnee, dispnee, modificări ale testelor ventilatorii, ale schimburilor gazoase și compoziției gazelor sanguine sau prin apariția manifestărilor specifice de insuficiență respiratorie acută.

Efectul inițial al EP este descreșterea perfuziei pulmonare în porțiunea afectată, dar cu menținerea ventilației, astfel încît în aria ischemică, ventilară dar neperfuzată, se constituie un spațiu mort alveolar (6). Hiperventilația, mecanism compensator care tinde să normalizeze raportul ventilație/perfuzie ($\dot{V}/\dot{Q}$), crește și mai mult spațiul mort (35). În aceste condiții zone importante pulmonare, ventilate dar neperfuzate, sînt excluse de la procesele de hematoză și ca urmare aerul expirat provenit din aceste zone tinde să dilueze aerul încărcat cu CO_2 provenit din teritorii sănătoase, în care raportul $\dot{V}/\dot{Q}$ a rămas normal. Apare astfel un gradient între $PaCO_2$ și $PACO_2$ de peste 2—3 mmHg (valoare consi-

Scanned with OKEN Scanner

derată normală), a cărui determinare ar putea fi folosit ca test diagnostic (22). Dacă regiuni mari de plămîn sînt afectate de procesul tromboembolic sau există o boală pulmonară obstructivă sau infiltrativă, atunci hiperventilația nu poate compensa spațiul mort adițional și apare o insuficiență ventilatorie acută.

Reducerea de volum a regiunii de plămîn embolizat se produce prin reducerea perfuziei, bronhoconstricție și pneumoconstricție (38). Dacă reducerea perfuziei, respectiv a volumului de sînge intrapulmonar, este factorul cel mai important al reducerii de volum a plămînului în TEP masiv, în schimb bronhoconstricția și pneumoconstricția joacă rolul principal în formele de TEP mediu și minor (87). Fenomenele de bronho- și pneumoconstricție pot fi prezente nu numai în zonele embolizate, ci și difuz și se pot manifesta prin wheezing, scăderea VEMS sau creșterea rezistenței la fluxul de aer. Mecanismele bronho- și pneumoconstricției sînt multiple. Contracția fibrelor musculare circulare din bronșiole sau a fibrelor musculare longitudinale din căile aeriene terminale este declanșată de scăderea tensiunii CO_2 în zonele embolizate (22). Un mecanism reflex al bronhoconstricției este probabil, întrucît aceasta diminuează după atropină și izoproterenol (35). Rolul cel mai important par să-l joace agenții umorali, ca serotonina și prostaglandinele, eliberate din plachetele agregate la suprafața trombusului sau din plămînul ischemiat (39). Bronhoconstricția poate fi prevenită prin administrarea de heparină (datorită acțiunii sale antitrombinice), precum și de medicamente antiserotoninice (18). Consecințele reducerii de volum a ariilor pulmonare embolizate și a bronho- și pneumoconstricției includ modificări ale raportului $\dot{V}/\dot{Q}$, descreșterea complianței pulmonare și creșterea rezistenței la flux (23). Acestea au consecințe directe asupra mecanicii ventilatorii și schimburilor gazoase.

Rapid după embolie, în aproximativ 24 de ore, activitatea surfactantului scade în ariile pulmonare embolizate (20). Urmarea directă a acestui fenomen este colapsul alveolar și transsudarea lichidului interstițial în spațiul alveolar. Efectele combinate ale pneumoconstricției, colapsului alveolar și transsudării de lichid în spațiile aeriene produc atelectazia congestivă. Din punct de vedere histologic leziunea de atelectazie congestivă (pneumonită ischemică sau infarct incomplet) are ca expresie radiologică opacități pulmonare rapid reversibile. Atelectazia congestivă pare să fie o leziune mai frecventă în plămînul embolic decît IP clasic (54).

Hipoxemia este tulburarea fiziopatologică cea mai proeminentă a TEP masiv. Ea se constituie rapid în toate cazurile de accident embolic important, astfel că atunci cînd PaO_2 este în limite normale embolismul pulmonar de acest tip este improbabil (55). Hipoxemia poate fi singura manifestare de embolism chiar cînd obstrucția vasculară este de numai 25%, mai ales cînd este prezentă și o afecțiune pulmonară cronică restictivă sau obstructivă (48).

La niveluri de PaO_2 sub 60 mmHg hipoxemia induce un răspuns simpatic, cu rol deosebit în reglarea cardiocirculatorie (73). Mecanismele de producere a hipoxemiei în TEP sînt multiple: perturbarea raportului $\dot{V}/\dot{Q}$, scăderea difuziunii gazelor, șunt intrapulmonar și eventual desatu-

Scanned with OKEN Scanner

rare venoasă marcată periferică. Inegalitatea raportului $\dot{V}/\dot{Q}$ este cel mai frecvent și mai important mecanism de producere a hipoxemiei după embolism; această tulburare este prezentă numai în plămînul afectat, sau și în cel controlateral (22). Bronhoconstricția locală sau difuză, creșterea perfuziei sanguine în regiunile fără obstrucție vasculară, hipoventilația datorită scăderii complianței pulmonare ca urmare a durerii produsă de afectarea pleurală, creșterea spațiului mort fiziologic participă toate la tulburările schimburilor gazoase și la apariția hipoxemiei (35). De asemenea, scăderea capacității de difuziune la nivelul membranei alveolocapilare, distal de ocluzia vasculară, contribuie la amplificarea hipoxemiei (22).

Admisia venoasă poate fi implicată ca mecanism suplimentar al hipoxemiei în cazurile cu PaO_2 sub 60 mmHg și necorectată prin administrare de oxigen (73). Șuntul veno-arterial se poate produce în plămîn, în condițiile unor unități respiratorii neventilate dar normal perfuzate, sau mai rar printr-un foramen ovale patent în prezența HTP postembolice (46). În TEP masiv cu hipotensiune datorată scăderii importante a debitului cardiac (DC) desaturarea periferică accentuată a hemoglobinei contribuie de asemenea la cianoză. (55).

Tahipneea și dispneea sînt manifestări practic constante în TEP acut semnificativ. Hipoxemia și stimularea receptorilor periferici pulmonari, via nervii vagi, reprezintă cauzele cele mai directe ale tahipneei. Receptorii pulmonari juxtacapilari (receptorii J) sînt stimulați de creșterea lichidului interstițial, histamină și serotonină (73). Receptorii pulmonari „de iritație", situați între celulele epiteliale ale căilor aeriene, pot fi de asemenea implicați în producerea tahipneei, ei fiind stimulați de descreșterea complianței pulmonare, bronhoconstricție, histamină, serotonină și congestia din circulația bronșică (18). Tahipneea rezultă astfel din activarea aferențelor vagale, ca urmare a stimulării receptorilor periferici de către alterarea mecanicii pulmonare sau de creșterea lichidului interstițial. Urmarea hiperventilației este scăderea $PaCO_2$, hipocapnia însoțind hipoxemiile severe din TEP (22). Creșterile frecvenței respirației și a ventilației pe minut sînt însă mecanisme compensatorii inadecvate nevoilor metabolice și produc senzația de dispnee.

Ansamblul modificărilor funcționale pulmonare din EP se regăsesc în TEP major (tabelul 1). În IP și EP mediu neurmat de infarct tulburările fiziopatologice respiratorii sînt limitate, tranzitorii sau chiar absente, în special cînd evoluează pe un plămîn anterior normal.

FIZIOPATOLOGIA HEMODINAMICII

Consecințele hemodinamice ale TEP sînt dependente, ca și cele respiratorii, de gradul obstrucției mecanice a circulației arteriale pulmonare, de intervenția factorilor reflecși și umorali, precum și de starea cardiopulmonară preexistentă. Interrelațiile dintre acești factori explică diversitatea tulburărilor hemodinamice pentru grade similare de embolii, atît în condiții clinice cît și experimentale.

Reducerea suprafeței de secțiune a patului vascular pulmonar este consecința imediată și principală a EP; ea este urmată de creșterea re-

Scanned with OKEN Scanner

zistenței vasculare pulmonare (RVP) și a presiunii arteriale pulmonare (PAP). Studii experimentale, clinice și angiografice au demonstrat marea rezervă funcțională a circulației pulmonare, dovedită și de faptul că o HTP semnificativă (între 30—40 mmHg pentru PAP medie) la o persoană normală în general nu se produce fără o reducere de minim 50% a suprafeței de secțiune a patului vascular pulmonar (39). Unele date experimentale au arătat însă că HTP se poate produce și cînd 25—30% din patul vascular pulmonar este obstruat (73). De regulă, pentru EP masivă, care obstruează minimum o arteră pulmonară principală sau două artere lobare, obstrucția vasculară depășește 50% și poate atinge valori în jur de 70% (39); în aceste condiții gradul HTP este corelabil cu gradul obstrucției. Dacă însă există o boală cardiacă sau pulmonară anterioară TEP (de exemplu insuficiență cardiacă stîngă care a afectat rezerva funcțională a circulației pulmonare, stenoză mitrală și în general o HTP de orice etiologie), atunci grade relativ mai mici de obstrucție (25—30%) produc HTP semnificativă și supraîncărcare acută a cordului drept (85). Astfel este de observat că TEP mediu poate fi cauză de deces la bolnavii cu insuficiență cardiacă congestivă, în timp ce subiecți anterior sănătoși pot supraviețui unui TEP masiv.

HTP acută din TEP nu rezultă numai din obstrucția mecanică a vaselor mari embolizate, ci și din cea provocată de factorii vasoconstrictivi. Această observație, inițial experimentală, se verifică și în TEP la

Tabelul 1

Funcțiile pulmonare în TEP important

Efectele ventilatorii	
Frecvența respiratorie	↑
Capacitatea vitală	N sau ↓
Capacitatea funcțională reziduală	↓
Rezistența la flux aerian	N sau ↑
Complianța pulmonară	↓
Schimburile gazoase	
PaO_2	↓
$PaCO_2$	↓
Gradient A-aO_2	↑
Gradient A-aCO_2	↓
pH arterial	↑
Spațiul mort fiziologic	↑
Capacitatea de difuziune a gazelor	↓

↑: creștere; ↓: scădere; N: neinfluențare.

om. În experiment o vasoconstricție pulmonară difuză apare în cazul emborizării arteriolare pulmonare, dar nu și în cazul obstrucției arteriale (18). Majoritatea datelor hemodinamice la om confirmă faptul că emboluşii masivi, proximali, produc o obstrucție vasculară aproape pur mecanică, în timp ce emboluşii situați în arteriole declanșează vasoconstricție reflexă (23, 87). Mecanismul vasoconstricției arteriale este incomplet precizat. Inițial a fost incriminată serotonina eliberată din trombocі-

Scanned with OKEN Scanner

tele încorporate sau aderente la trombus sau din țesutul pulmonar; în prezent se studiază rolul bradikininei și al altor fibrinopeptide vasoactive. De asemenea, o creștere moderată a PAP poate rezulta din vasoconstricția arteriolară pulmonară secundară hipoxemiei produsă de TEP (73).

Supraîncărcarea acută prin presiune a ventriculului drept (VD) este urmarea directă a HTP acute. VD structurat normal răspunde cu mecanisme compensatorii care tind să mențină debitul și indexul cardiac în limite normale în condițiile în care PAP medie este sub 40 mmHg (104). Astfel, inițial are loc o mărire tranzitorie de volum a VD, urmată de revenirea la normal prin autoreglare homeometrică (35). Ulterior intervin mecanismele compensatorii acute clasice — mecanismul Franck-Starling și creșterea tonusului simpatic — care tind să realizeze un DC adecvat. De regulă supraîncărcarea acută prin presiune (cu valori ale PAP medii în jur de 40 mmHg) pe un VD normal este tolerată numai puțin timp, deoarece creează necesități care depășesc rapid slaba capacitate de pompă a VD (73). Ca urmare se produce creșterea volumului și presiunii telediastolice în VD și medii AD, scăderea DC și a indexului cardiac și în final manifestări clinice de insuficiență cardiacă dreaptă. De regulă reducerea indexului cardiac este prezentă cînd obstrucția vasculară pulmonară depășește 40—50%, iar PAP medie este în jur de 40 mmHg (85).

O situație hemodinamică diferită se întîlnește la bolnavii cu TEP care au o afecțiune cardiopulmonară cronică preexistentă. La aceștia, VD hipertrofiat în timp, menține un DC adecvat în condițiile unor PAP și RVP crescute. La o nouă supraîncărcare prin presiune (rezistență) în momentul unui TEP actual, VD hipertrofiat poate să mențină și la o PAP medie de peste 40 mmHg și un DC adecvat (85). Bolnavii pot face însă HTP mare la un grad de obstrucție vasculară pulmonară actuală mai mică (în medie 25—30%); toleranța este astfel limitată, putînd apărea semne de insuficiență cardiacă dreaptă acută (73).

Hipotensiunea arterială acută și șocul cardiogen se pot instala dacă DC este sever scăzut și mecanismele reglatoare periferice depășite. În producerea șocului cardiogen din TEP mai pot interveni în cascada reacțiilor și alți factori umorali sau reflecși, printre care: gradul hipoxemiei, reflexul depresor Bezold-Jarisch reflexe mediate de vag. Rolul unei eventuale disfuncții a VS prin tulburările de cinetică ale septului interventricular, hipoxemie sau scăderea perfuziei coronare, pare relativ mic în TEP pe cord anterior normal, dar poate deveni important în condițiile unei afecțiuni cardiace stîngi preexistente (36).

Perfuzia coronară este menținută inițial în TEP masiv, dar dacă se instalează o hipotensiune arterială severă sau șoc se produce o reducere a perfuziei și ischemie miocardică difuză, predominantă pe VD supraîncărcat (30). Hipoxemia, totdeauna prezentă în TEP important, accentuează tulburările de circulație coronariană. Intervenția unui reflex vasoconstrictor pulmono-coronar, sugerat experimental, nu a fost confirmată în clinică (35).

Ansamblul modificărilor hemodinamice și respiratorii care apar în TEP masiv, în principal HTP acută cu supraîncărcarea prin presiune a VD, hipoxemia și eventual insuficiența cardiacă dreaptă acută, constituie

Scanned with OKEN Scanner

cordul pulmonar acut embolic. El poate fi însă urmarea şi a unui TEP repetitiv sau mai rar a TEP mediu, survenind în condiţii cardiorespiratorii speciale.

Tulburările fiziopatologice respiratorii şi hemodinamice pe care le poate induce TEP mediu sînt în mare parte diferite de cele produse de TEP masiv (91). În cazul unui IP unic sau al unei EP medii neurmată de infarctizare de regulă nu apar modificări hemodinamice sau hipoxemie, episodul embolic apărînd numai ca o „boală pulmonară" limitată. EP ar putea realiza tulburări fiziopatologice uşoare sau medii, de regulă tranzitorii, în cazul coexistenţei unei boli pulmonare sau cardiace cronice. TEP repetitiv şi în special cel apărînd pe un arbore vascular pulmonar modificat sau în condiţii de boală pulmonară cronică poate induce un tablou hemodinamic şi clinic de cord pulmonar subacut, entitate nosologică mai rar întîlnită.

În sfîrşit, TEP cronic, mai ales distal, poate induce HTP cronică, condiţie specială de producere a cordului pulmonar cronic (vezi cap. „Hipertensiunea arterială pulmonară" şi „Cordul pulmonar cronic").

TABLOU CLINIC

Manifestările clinice ale TEP sînt extrem de polimorfe şi în mare măsură nespecifice. În formele de gravitate maximă EP se prezintă ca o tulburare hemodinamică severă, cu tablou de moarte subită sau de şoc cardiogen, pentru ca în formele minore să fie asimptomatică sau să se manifeste printr-un acces de dispnee fără cauză aparentă. Tulburările pot să apară în cursul evoluţiei unei flebotromboze profunde manifestă clinic sau numai în prezenţa unor factori de risc pentru tromboză venoasă, ca o complicaţie a unei boli cronice sau chiar la persoane anterior sănătoase. Frecvent manifestările clinice sînt asemănătoare cu pneumonia, pleurezia, infarctul acut de miocard, insuficienţa cardiacă congestivă, tahiaritmiile paroxistice sau cu alte condiţii clinice, ceea ce explică de altfel şi proporţia atît de mare — peste 70% din cazuri (92) —, de diagnostice eronate stabilite prin metodele clinice şi paraclinice uzuale.

Factorii care influenţează manifestările clinice ale TEP sînt în principal cei care determină şi tulburările fiziopatologice: mărimea embolusului şi locul său de impactare iniţială sau subsecventă în circulaţia arterială pulmonară; starea cardiorespiratorie a pacientului înainte de EP; rapiditatea fibrinolizei spontane sau terapeutice. Din punct de vedere practic însă simptomele şi semnele de TEP depind de mărimea embolusului şi gradul obstrucţiei pulmonare, precum şi de constituirea infarctului pulmonar sau a atelectaziei congestive. Apare astfel şi o diferenţiere clinică, pe lîngă cea morfologică şi fiziopatologică, între embolia pulmonară masivă — de obicei neurmată de IP — şi cea de volum mediu, frecvent asociată infarctului; intensitatea, amploarea şi asociaţia simptomelor şi semnelor clinice nu este însă totdeauna corelată cu mărimea EP, existînd suprapuneri de manifestări în ambele sensuri. Studiul USPET (Urokinase-Streptokinase Pulmonary Embolism Trial) (102), iniţiat pentru evaluarea eficacităţii terapiei fibrinolitice în comparaţie cu

Scanned with OKEN Scanner

terapia cu heparină, a demonstrat în plus diversitatea manifestărilor clinice ale TEP și incidența variată a simptomelor și semnelor clinice în cazurile de embolism mediu și masiv (tabelul 2).

În concordanță cu datele clasice, dispneea și tahipneea, durerea pleurală, anxietatea, ralurile localizate și tahicardia sînt manifestările cele mai frecvente; în schimb hemoptizia, febra și semnele de tromboză venoasă — elemente importante în judecata clinică — sînt prezente la numai 1/3 din bolnavi (21).

Tabelul 2

Simptome și semne observate la 327 bolnavi cu TEP obiectivat angiografic (102)

Simptome și semne	Incidență globală %	EP masivă %	EP medie %
Simptome			
Dispnee	85	85	82
Durere toracică (pleurală)	88	85	89
Anxietate	59	65	50
Tuse	53	53	52
Hemoptizie	30	23	40
Sincopă	13	20	6
Semne			
Tahipnee (peste 16/min)	92	95	87
Raluri localizate	58	57	60
Z II pulmonar întărit	53	58	45
Puls peste 100/min	44	48	38
Febră (peste 37,8°C)	43	43	42
Galop	34	29	25
Tromboză venoasă	32	36	26

Tablourile clinice cele mai bine individualizate în TEP sînt cele ale cordului pulmonar acut (sau embolismul masiv), ale infarctului pulmonar (sau ale embolismului mediu) și foarte rar ale HTP cronice tromboembolice. Există adesea intricări de aspecte clinice, mai ales între TEP mediu și masiv.

1. EMBOLIA PULMONARĂ MASIVĂ

Embolia pulmonară masivă realizează tabloul clinic de cord pulmonar acut. Manifestările clinice ale CP acut sînt expresia tulburărilor fiziopatologice majore: hiperventilația însoțită de hipoxemie, hipertensiunea arterială pulmonară acută, reducerea rapidă a debitului cardiac, eventual insuficiența ventriculară dreaptă acută.

Debutul EP masive este brusc, de obicei prin durere toracică severă și tahipnee. *Durerea* este violentă, frecvent retrosternală sau precordială, cu senzație de compresie sau constricție. Durata sa este de minute sau de 1—2 ore și puține elemente o deosebesc de durerea coronariană din IM acut, decît poate relativa absență a iradierilor clasice. Cauza durerii

Scanned with OKEN Scanner

este nesigură, dar se apreciază că este produsă de dilatarea arterei pulmonare, ca urmare a HTP acute; participarea inițială a unui factor coronarian este nedovedită (46).

Durerea se însoțește invariabil de tahipnee și dispnee, considerate cele mai frecvente și proeminente manifestări ale TEP masiv. *Dispneea este de regulă severă și persistentă,* durînd ore sau zile; rareori este prezentă și ortopneea. Discrepanța între severitatea dispneei și examenul obiectiv pulmonar — de obicei negativ — constituie un argument clinic important pentru embolism. Adesea frecvența respiratorie depășește 30 respirații/minut și se însoțește de cianoză. Mecanismele tahipneei și dispneei sînt multiple: hipoxemia, scăderea complianței pulmonare produsă de atelectazia congestivă, infarcte pulmonare sau edem pulmonar regional, stimularea receptorilor intrapulmonari, anxietate (35). Hiperventilația se reflectă și în compoziția gazelor sanguine: scăderea $PaCO_2$ și alcaloză respiratorie ușoară (22). Hipoxemia este practic totdeauna prezentă în TEP masiv, chiar cînd acesta apare pe un plămîn anterior normal (48).

În tabloul clinic al EP masive *sincopa și anxietatea* pot fi simptome inițiale sau revelatoare. Uneori sincopa poate fi prima manifestare a bolii; ea poate fi urmată de moarte subită sau se poate remite spontan. Cel mai frecvent sincopa este produsă de reducerea bruscă a debitului cardiac, hipotensiunea arterială și scăderea perfuziei cerebrale; rareori aceasta este indusă de o aritmie ventriculară care complică EP. Anxietatea, senzația de moarte iminentă însoțește frecvent tahipneea sau durerea toracică; ea persistă mai multe ore sau 1—2 zile, pînă la stabilizarea hemodinamică sau pînă la reducerea stimulării simpatice excesive.

Moartea subită, care se produce în cîteva minute sau sub 1 oră într-un tablou de șoc sever, mai rar însoțit de o aritmie ventriculară gravă, poate fi prima manifestare a unei TEP masive. Tabloul clinic în această situație se aseamănă cu moartea subită coronariană însoțind sau nu un infarct miocardic acut, dar eventual vîrsta mai tînără a pacientului, absența istoricului coronarian și mai ales existența unei TVP sau a unor factori de risc pentru flebotromboză ajută la diferențierea celor două afecțiuni. La peste 50% din EP masive decesul se produce în prima oră, înainte ca tabloul clinic să se contureze suficient (39).

Examenul obiectiv descoperă frecvent semne de șoc, iar dacă pacientul supraviețuiește cîteva ore, de obicei observăm și semne de insuficiență ventriculară dreaptă acută. De altfel aspectul clinic de colaps circulator cu debut brusc, însoțit de presiune venoasă centrală mare sau de insuficiență ventriculară dreaptă acută, este puternic sugestiv pentru CP acut.

De regulă bolnavul este palid, cu transpirații profuze, tegumente reci și eventual cianoză la extremități. Hipoperfuzia nu este manifestă numai periferic, ci și la nivel cerebral și renal: hipoperfuzia și anoxia cerebrală se pot manifesta prin agitație, torpoare, confuzie pînă la comă, iar cea renală prin oligoanurie. Pulsul arterial periferic este rapid și de amplitudine mică, uneori există puls paradoxal, iar TA periferică scăzută pînă la valori de șoc, gradul hipotensiunii sistemice fiind proporțio-

Scanned with OKEN Scanner

nal cu gravitatea prognosticului. Venele jugulare sînt turgescente, expresie a presiunii venoase centrale crescute, iar distensia lor poate fi mai proeminentă în inspirație (semnul Kussmaul).

Examenul pulmonar este cel mai adesea negativ sau furnizează elemente nespecifice: murmurul vezicular poate fi aspru și intens pe ambele cîmpuri pulmonare sau poate fi difuz diminuat din cauza tahipneei; se pot găsi frecături pleurale localizate, semne minime de condensare sau raluri localizate, semnele unei atelectazii congestive sau ale unui IP precedent episodului embolic acut. Rareori există bronhospasm localizat sau difuz, iar un wheezing apărut nemotivat poate fi expresia unei TEP.

Semnele cardiace propriu-zise apar totdeauna în EP masiv dacă obstrucția pulmonară depășește 50—70% din patul vascular pulmonar, dar ele survin și în cazul obstrucțiilor de grade mai mici (aprox. 30%) pe un status cardiovascular anterior alterat (46); în ambele situații se instalează semne de HTP acută și insuficiență cardiacă dreaptă. Ritmul cardiac este în general sinusal și rapid, dar aritmii atriale sau/și ventriculare se constată frecvent la bolnavul monitorizat. Galopul drept, ventricular și/sau atrial, este frecvent, ca și puternica accentuare a Z II la focarul pulmonarei. Se mai pot întîlni cu frecvență variabilă: pulsație sistolică palpabilă a ventriculului drept; suflu pansistolic, de regulă tranzitoriu, de insuficiență tricuspidiană; suflu de ejecție pulmonară; frecătură pericardică (rar). Frecvent se dezvoltă rapid o hepatomegalie de stază, care apare numai dacă bolnavul supraviețuiește cîteva ore episodului embolic.

Rareori în EP masivă apare tabloul clinic de edem pulmonar acut unilateral, corespunzînd plămînului fără embolie și hiperperfuzat, sau de *edem pulmonar* bilateral. Acest aspect clinic se instalează în special la cardiacii cu o afectare importantă a cordului stîng și care dezvoltă un TEP masiv sau submasiv (34). Deși nu există o explicație suficientă pentru apariția edemului pulmonar, este foarte probabil ca el să fie de cauză hemodinamică — prin afectarea cordului stîng — mai mult decît prin factori vasomotori sau umorali (55). Cardiopatia preexistentă, agravată de hipoxemie sau de scăderea perfuziei coronare prin hipotensiune, disfuncția secundară a VS datorită supraîncărcării acute de presiune a VD care, dilatat, deplasează poziția septului și îi îngreunează umplerea diastolică, sau factori reflecși pulmonari sînt explicații posibile ale afectării VS în EP masivă (36).

2. INFARCTUL PULMONAR

Infarctul pulmonar este tabloul anatomoclinic cel mai bine individualizat produs de TEP mediu, deși atelectazia congestivă rapid regresivă pare a fi mai frecventă.

Durerea pleurală, hemoptizia, febra și variabil un sindrom de condensare pulmonară, adesea însoțit de revărsat pleural, sînt manifestările cele mai comune ale IP. Durerea toracică poate fi prima manifestare, este de tip pleural și se datorește inflamației pleurale adiacente ariei de IP sau de atelectazie congestivă. Debutul său este brusc și în mod ca-

Scanned with OKEN Scanner

racteristic se agravează cu inspirația; inițial este localizată, dar progresiv se poate extinde și poate iradia în umăr sau în regiunea abdominală superioară. Durata durerii este variabilă, de la cîteva ore pînă la cîteva zile; ea poate apărea la 24—48 ore după episodul embolic, timp necesar dezvoltării inflamației pleurale. Uneori un episod de dispnee sau tahipnee — aparent nemotivate — preced apariția durerii toracice; adesea însă, mai ales în cazul unei afecțiuni cardiopulmonare preexistente, dispneea și tahipneea însoțesc și urmează durerea.

Hemoptizia este inconstantă în TEP mediu, prezența sa indicînd producerea hemoragiei alveolare prin IP sau atelectazie congestivă; ea se însoțește adesea de tuse iritativă. De regulă hemoptizia este mică, cu sînge roșu, dar poate apărea numai ca spută hemoptoică; după cîteva zile sputa capătă de obicei un aspect brun-negricios. Episoadele de hemoptizie se pot repeta, în special în caz de embolism recurent. Rareori hemoptizia poate fi agravată de terapia anticoagulantă, ridicînd probleme de diagnostic și terapie specială.

Durerea pleurală, dispneea și hemoptizia, semne clasice de IP, nu se întîlnesc asociate decît la mai puțin de 1/3 din bolnavi (92). Frecvent bolnavii au febră, rareori depășind 38°, tahicardie și eventual anxietate. Persistența febrei peste 2—3 zile poate semnifica suprainfecția aerogenă a infarctului cu eventuală cavitație (88), un infarct septic sau o pneumonită asociată.

În hemitoracele cu durere pleurală se pot constata unul sau mai multe semne în diverse asociații: raluri crepitante sau subcrepitante medii localizate, diminuarea murmurului vezicular pînă la abolirea sa — prin revărsat pleural sau/și ascensiunea hemidiafragmului — frecături pleurale sau, rar, bronhospasm localizat. Examenul clinic cardio-pulmonar poate fi însă și normal. Revărsatul pleural, dacă este prezent, este mic sau mediu, cu lichid serohemoragic sau serocitrin. Modificările pulmonare sînt obiectivate de obicei de examenul radiologic.

Regresia tabloului clinic se face de obicei în 5—7 zile, cu excepția revărsatului pleural, care-și poate prelungi evoluția pînă la peste 2 săptămîni, mai ales la cardiaci (34).

Cel mai adesea IP realizează numai un tablou de afecțiune pulmonară acută, zgomotoasă, relativ rapid regresivă, fără afectare funcțională respiratorie și cardiacă. La bolnavii cu cardiopatie preexistentă, în special valvulară, dar și în cazul altor afecțiuni cardiopulmonare preexistente, IP poate fi cauza declanșantă sau agravantă a unei insuficiențe cardiace, adesea refractară, uneori neașteptată și aparent nemotivată.

3. MANIFESTĂRI CLINICE ATIPICE

Manifestările clinice ale TEP acut pot să nu fie atît de caracteristice încît să realizeze tablourile tipice de IP sau CP acut. Ele variază în raport cu timpul care a trecut de la episodul embolic, cu recurența și mărimea emboliilor și cu amploarea tulburărilor fiziopatologice care le generează. Regresiunea rapidă a unor manifestări clinice, inițial severe, este caracteristică pentru TEP și este legată de reducerea rapidă a obstrucției vasculare prin fibrinoliză, de fragmentarea emboluşilor sau de

Scanned with OKEN Scanner

scăderea intensității reacțiilor neuroumorale (21). Recurența episoadelor embolice poate provoca manifestări clinice înșelătoare sau agravarea bruscă a stării cardiorespiratorii. Un acces de dispnee, unic sau repetat, subfebrilitatea, hemoptizia însoțită de accese de dispnee, pleurezia minimă, rapid regresivă, tahiaritmii neexplicate, agravarea sau producerea unei insuficiențe cardiace congestive, subicterul, toate pot fi expresia unor episoade de TEP cu aspect clinic atipic. Prezența unuia din aceste simptome și semne sau asocierea lor poate fi evocatoare de TEP. Pentru ca tabloul clinic să fie corect interpretat, identificarea unei TVP, chiar mică, sau numai prezența factorilor de risc pentru TVP sînt capitale pentru formularea suspiciunii clinice. Pe drept cuvînt s-a spus că în diagnosticul TEP examenul membrelor inferioare este mai valoros decît examenul cardiopulmonar.

4. HIPERTENSIUNEA PULMONARĂ TROMBOEMBOLICĂ CRONICĂ ȘI CORDUL PULMONAR CRONIC TROMBOEMBOLIC

Hipertensiunea pulmonară tromboembolică cronică și CP cronic tromboembolic pot fi expresia clinică a unui TEP vechi, organizat, deci care nu a suferit un proces de fibrinoliză completă. Această realitate anatomoclinică rară este corelată mai ales cu TEP recurent decît cu TEP unic.

Bolnavii cu HTP secundară embolismului cronic sau recurent se pot împărți în două grupe. În prima există de obicei antecedente de flebotromboză profundă sau un sindrom posttrombotic, precum și episoade sugerînd accidente TE repetitive: accese de dispnee nemotivată, episoade de hemoptizie și dispnee, tablou de IP sau pneumopatii atipice. Bolnavii dezvoltă ulterior dispnee de efort, uneori atacuri sincopale și dureri precordiale cu caracter coronarian. La examenul morfologic se găsesc trombuși organizați în arterele pulmonare mari, cauza HTP și eventual a CP cronic (34). În a doua grupă, de obicei mai tînără, predominant feminină, se dezvoltă progresiv semne de HTP aparent nemotivată, fără antecedente de TVP: dispnee de efort, fatigabilitate, dureri toracice și mai rar sincope. În această situație embolizarea afectează arterele pulmonare musculare mici și arteriolele, tabloul anatomic asemănîndu-se cu cel întîlnit în HTPP, de care poate fi diferențiat numai prin criterii histologice de finețe (54). În ambele grupe semnele clinice sînt cele ale HTP și ale CP cronic cu evoluție progresivă (v. cap. „Hipertensiunea pulmonară" și „Cordul pulmonar cronic").

EXPLORĂRI PARACLINICE

Deși într-o mare parte din cazuri diagnosticul și instituirea tratamentului de urgență în TEP acut se fac pe baza datelor și judecății clinice, recurgerea la mijloacele de explorare paraclinică este indispensabilă.

1. EXAMENELE UZUALE BIOLOGICE

Examenele uzuale biologice pot fi utile pentru confirmarea sau infirmarea diagnosticului. *Examenul sîngelui periferic* și *VSH* furnizează date nespecifice: leucocitoza în jur de 10 000/mmc, cu devierea formulei

Scanned with OKEN Scanner

leucocitare la stînga, numărul normal al trombocitelor și creșterea moderată a VSH sînt comune. Acești parametri pot să fie influențați suplimentar de boala de bază pe care evoluează tromboembolismul venos.

Determinarea nivelurilor serice ale lacticodehidrogenazei (LDH), *transaminazei glutamatoxalacetice* (SGOT) și *bilirubinei,* au fost inițial folosite ca triadă de diagnostic: LDH și bilirubina ar crește, SGOT rămînînd normală în TEP, pe cînd în IM acut atît SGOT cît și LDH sînt crescute. Nivelurile LDH serice sînt frecvent crescute în TEP (în peste 90% din cazuri) în primele 48 de ore, cu revenirea valorilor la normal după 4—6 zile (104); LDH în această situație are sursă atît pulmonară cît și extrapulmonară (hepatică), inclusiv pentru izoenzimele 2, 3, 4 și 5 (50). Creșterea LDH în TEP este însă similară cu cea întîlnită în pneumonie și insuficiența cardiacă congestivă, astfel încît deseori este de mică valoare în diagnosticul TEP. SGOT are valori normale în TEP, dar poate crește moderat dacă se produce insuficiență cardiacă dreaptă acută (39); valorile mari ale SGOT sînt neobișnuite în TEP și înclină diagnosticul spre IM acut. Bilirubina serică de tip indirect este inconstant și tardiv crescută în TEP, mai frecvent în IP repetate la cardiaci (34). Triada LDH, SGOT, bilirubină are prin urmare o valoare limitată în diagnosticul TEP.

Studiul coagulării și al fibrinolizei, al factorilor de coagulare și al activatorilor sau inhibitorilor acestor procese a fost inițiat în speranța găsirii unor modificări specifice și sensibile în TEP. Întrucît TEP se asociază cu TVP activă, chiar unele rezultate pozitive nu pot fi corect interpretate privind sediul trombozei (25). Determinarea unui profil biologic specific unei stări procoagulante nu a dat rezultate concludente care să poată fi rapid folosite în diagnostic (v. cap. „Tromboza venoasă profundă"). Detectarea unor niveluri crescute de produși de degradare ai fibrinogenului și fibrinei a fost propusă și utilizată ca test pentru diagnosticul de TEP, dar este nespecifică (25). Nivelurile cele mai mari ale acestor produși biologici s-ar găsi în primele 3 zile după embolism, element confirmat și de cercetările experimentale (50). Majoritatea studiilor, deși subliniază utilitatea acestor teste pentru orientarea diagnosticului, găsesc însă atît rezultate fals negative cît și fals pozitive, ultimele mai ales în asociație cu tromboza venoasă activă. În afară de aceasta, unele teste privind coagularea sîngelui și fibrinoliza necesită mai multe zile pentru efectuare, astfel încît nu sînt utile pentru un diagnostic rapid de TEP.

2. EXAMENUL RADIOLOGIC STANDARD

Examenul radiologic standard reprezintă o metodă utilă, dar cu valoare limitată în diagnosticul TEP. Frecvent examenul radiologic este efectuat la bolnavi gravi, cu aparate portabile, ceea ce duce la obținerea unor imagini radiologice mediocre, de interpretare dificilă și nesigură. La aproximativ 1/2 din bolnavi aspectul radiologic este aproape normal sau fără modificări radiologice sugestive, mai ales dacă nu există pentru comparație filme radiologice anterioare (92). Chiar imaginile radiologice reținute ca anormale sînt nespecifice, inclusiv cea de IP, și nu pot fi interpretate decît în contextul clinic. Cu toate aceste limitări, pe cît posibil trebuie efectuat un examen radiologic toracic cît mai complet la inter-

Scanned with OKEN Scanner

narea în spital fiecărui bolnav suspectat de TEP, atît pentru a identifica semnele radiologice sugerînd TEP, cît și pentru a exclude altă afecțiune cardiopulmonară cu care se poate confunda; în afară de aceasta, filmul radiologic poate servi ca martor pentru examenele ulterioare.

Cele mai importante date radiologice în TEP privesc apariția de imagini patologice pleuropulmonare și/sau modificări ale siluetei cardiace și arterelor pulmonare principale; primele corespund în general TEP cu IP, celelalte TEP masiv fără IP, dar de foarte multe ori, la același bolnav, semnele radiologice de TEP sînt intricate, corespunzător polimorfismului lezional. O prezentare a incidenței principalelor elemente radiologice din TEP se găsește în tabelul 3.

Tabelul 3

Modificările radiologice toracice cele mai frecvente în TEP
(după Moser) (79)

Supradenivelarea diafragmului	40—60%
Revărsat pleural	30%
Condensare sau leziune infiltrativă pulmonară	40%
Atelectazie	20%
Modificări ale vaselor pulmonare	40%
Modificări ale siluetei cardiace	10%

Imaginea radiologică clasică de IP este foarte sugestivă pentru diagnostic, dar se întîlnește la mai puțin de 1/3 din bolnavii cu TEP, mai frecvent la cardiaci (34). Opacitatea caracteristică pentru IP, situată predominant în lobii inferiori, este triunghiulară sau conică, omogenă, cu baza la pleură și vîrful spre hil; partea distală a opacității este delimitată de suprafața pleurală, care poate fi parietală, diafragmatică, interlobară sau mediastinală, iar vîrful său este central, neregulat, adesea amputat sau chiar rotund (semnul Hampton). Aspectul radiologic al IP poate fi însă și de opacitate ovalară sau rotundă, de leziune infiltrativă neregulată și neomogenă și chiar de opacitate masivă, sugerînd o condensare pneumonică. La mai puțin de 10% din bolnavi opacitățile pulmonare de infarct sînt multiple, cu apariție simultană sau succesivă, sugerînd TEP recurent (91).

De regulă imaginea radiologică de IP se constituie în 6—12 ore de la episodul embolic și are o evoluție relativ specifică: opacitățile mai fugace, variabile ca întindere și densitate, cu evoluție sub o săptămînă pot să reprezinte „atelectazia congestivă" sau „infarcte parțiale", în timp ce infarctele ischemice tipice persistă cel puțin o săptămînă (84). Rareori IP poate evolua cu aspect de leziune cavitară sau de imagine pseudotumorală.

În segmentul pulmonar cu TEP poate să nu se constituie un IP, ci numai o leziune ischemică, exprimată radiologic prin „*semnul ischemic*" descris de Westermark: regiunea respectivă este hipertransparentă, cu „contracția vaselor" în aria interesată prin oligohemie locală.

Imaginea radiologică de revărsat pleural, în cantitate mică sau medie, însoțește la aproape 1/2 din bolnavi imaginea de IP, uneori mascînd-o. Lichidul pleural liber este cel mai adesea prezent după 3 zile de

Scanned with OKEN Scanner

la episodul tromboembolic și, în raport cu cantitatea sa, poate fi evidențiat prin imaginea de față sau în poziția de decubit lateral. Resorbția lichidului pleural, ca și a infarctului pulmonar, se face relativ rapid, de obicei sub 10—14 zile, cu sechele minime (79).

Diminuarea excursiilor unui hemidiafragm și/sau ascensiunea sa (semnul Fleischer), explicabile prin scăderea de volum a regiunii pulmonare embolizate, poate fi singurul semn de TEP. Această modificare radiologică se asociază adesea cu atelectazii lamelare sau discoidale bazale și cu un mic revărsat pleural omolateral.

Aspecte radiologice foarte sugestive sau „directe" se pot găsi la **examenul radiologic al cordului și marilor vase,** inclusiv al arterelor pulmonare principale; ele se întîlnesc în TEP masiv cu CP acut, dar numai 1/2 din EP masive se însoțesc de astfel de anomalii radiologice (55), așa încît un aspect radiologic toracic normal nu exclude acest diagnostic. Dilatarea cavităților drepte ale inimii, lărgirea umbrei mediastinale superioare drepte prin dilatarea venei cave superioare și a marii vene azygos, dilatarea tranzitorie a conului arterei pulmonare și mai ales creșterea diametrului unei artere pulmonare în hil, sînt semne sugestive de CP acut embolic, dar rareori întîlnite concomitent. Un element radiologic important este constituit de proeminența sau lărgirea diametrului unei artere pulmonare în hil; opacitatea vasculară adesea se termină brusc (amputație arterială), are pulsatilitate scăzută sau poate deveni imobilă. Distal de artera pulmonară dilatată patul vascular poate fi foarte sărac,

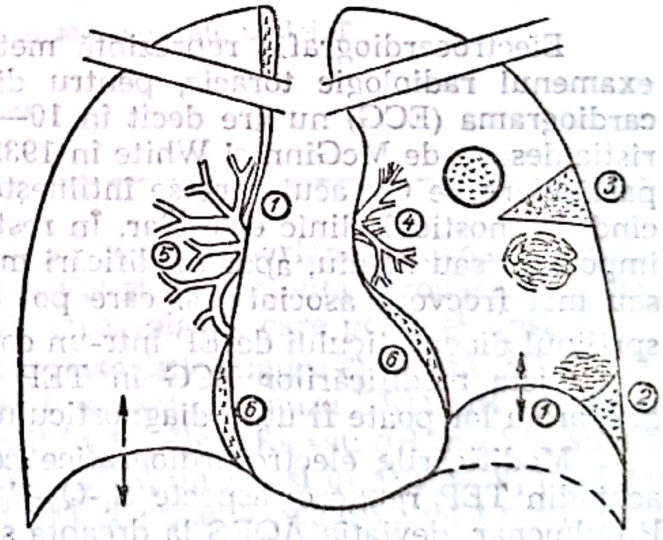


Fig. 1 — Reprezentare schematică a modificărilor radiologice din embolia pulmonară.

1. Poziție înaltă și diminuarea excursiilor diafragmului; 2. Voalarea bazală, revărsat pleural mic; 3. Opacități cu baza pe suprafața pleurei: triunghiulare, rotunde, fuziforme, vătoase, lineare și altele; 4. Întreruperi bruște ale vaselor juxta hilare, cu zone hipovascularizate în aval, ocazional amputația hilului (semnul Westermark); 5. Hiperemia plămînului contralateral; 6. Dilatația ventriculului drept; 7. Dilatația venei azigos și a venei cave superioare.

putîndu-se identifica chiar o hipertransparență distală segmentară, însoțită eventual de ascensiunea hemidiafragmului respectiv. Foarte rar, în plămînul neinteresat de TEP desenul vascular este accentuat datorită șuntării sîngelui, ramurile arteriale pulmonare mari putînd fi hiperpulsatile. În figura 1 sînt prezentate schematic semnele radiologice principale în TEP.

Creșterea diametrului arterelor pulmonare descendente se întîlnește foarte frecvent la bolnavii cu IP și la cei cu embolism fatal. În mod normal artera pulmonară inferioară dreaptă măsoară la nivelul spațiului

Scanned with OKEN Scanner

intercostal VIII posterior, pînă la 16 mm la bărbaţi şi 15 mm la femeie, iar cea stîngă pînă la 17 mm la bărbaţi şi 16 mm la femeie (18, 84); în caz de TEP pe acest ram nu numai că diametrul său este crescut, dar nu se mai produce scăderea progresivă de calibru cu un buchet de ramuri terminale, ci o amputaţie vasculară bruscă.

Elementele radiologice sugestive de TEP au o valoare diagnostică mai mare la persoane fără o afecţiune cardiacă sau pulmonară anterioară; la cardiacii în insuficienţă cardiacă, unde TEP reprezintă o complicaţie frecventă, semnele radiologice de TEP pot fi mai puţin sugestive, putîndu-se confunda cu modificările foarte variate ale plămînului cardiac. Pe o statistică proprie de 122 accidente prin TEP la cardiaci, verificate anatomic, numai la 1/3 din bolnavi s-au găsit elemente radiologice sugestive de diagnostic, în timp ce la 1/5 nu s-au găsit anomalii radiologice pleuropulmonare considerate ca patologice (34).

HTP cronică tromboembolică nu are semne radiologice proprii care să o deosebească de alte tipuri de HTP. În cazurile de HTP progresivă de orice cauză se observă o reducere gradată a desenului vascular distal, realizînd aspectul de olighemie periferică. În contrast cu aceasta, arterele pulmonare centrale devin mai largi, iar combinaţia cu un desen vascular distal sărac produce efectul descris ca „aspect de arbore mort". Silueta cardiacă nu se modifică decît tardiv, cînd apare dilataţia ventriculară dreaptă.

3. ELECTROCARDIOGRAFIA

Electrocardiografia reprezintă metoda cea mai larg utilizată, după examenul radiologic toracic, pentru diagnosticul de TEP, dar electrocardiograma (ECG) nu are decît în 10—20% din cazuri aspectul caracteristic descris de McGinn şi White în 1935 (39); el este expresia unei forme particulare de CP acut care se întîlneşte de regulă în TEP masiv, atunci cînd diagnosticul clinic este clar. În restul cazurilor de TEP simptomatic, important sau mediu, apar modificări morfologice necaracteristice, izolate sau mai frecvent asociate, şi care pot constitui elemente importante în sprijinul diagnosticului de EP într-un context clinic evocator.

Lista modificărilor ECG în TEP cuprinde numeroase anomalii; o grupare a lor poate fi utilă diagnosticului (tabelul 4).

Modificările electrocardiografice cele mai caracteristice pentru CP acut din TEP reunesc: aspecte S_1-Q_3-T_3, BRD (bloc de ramură dreaptă), P pulmonar, deviaţia ÂQRS la dreapta şi supradenivelarea ST de tip leziONal în D_3 (aVF şi V_1). Frecvenţa cu care se întîlneşte această asociaţie de semne este în medie de 10%, dar una sau mai multe din aceste anomalii se pot găsi la aproximativ 30% din cazurile de TEP masive şi la 20% din cazurile de TEP mediu asociat cu o boală cardiacă sau pulmonară preexistentă (80). Apariţia acestor modificări presupune TEP cu o HTP medie de 40 mm Hg, la un bolnav cu inimă şi plămîn anterior normale (38). În aceste condiţii se produc: 1) dilataţia acută a VD şi AD, însoţită de creşterea presiunilor diastolică în VD şi medie în AD; compresia subendocardică sau transmurală a VD de sacul pericardic puţin distensibil; schimbarea curburii septului interventricular (sindrom Bernheim inversat);

Scanned with OKEN Scanner

orizontalizarea inimii și rotația orară în jurul axului ei longitudinal (S_1—Q_3), prin care VD ocupă întreaga regiune precordială iar VS este împins în spate; 2) scăderea expulsiei VD și a DC, cu micșorarea volumului VS și scăderea presiunilor în VS și aortă; 3) diminuarea gradientului de presiune între sinusul Valsalva și AD, cu o insuficiență coronariană acută, atît dreaptă cît și stîngă; 4) colapsul teritoriului pulmonar

Tabelul 4

Aspecte ale ECG în TEP

ECG normală
Tulburări de ritm și de conducere
Extrasistole atriale
Extrasistole ventriculare
Tahiaritmii atriale și ventriculare
Altele
P pulmonar
Modificări QRS
Derivația ÂQRS la dreapta
Derivația ÂQRS la stînga
Rotația orară în jurul axului longitudinal
BRD incomplet
BRD complet
Hipertrofie ventriculară dreaptă
Aspect S_1—S_2—S_3
Aspect S_1—Q_3—T_3
Microvoltaj (plan frontal)
Modificări primare ale segmentului ST și anomalii ale undei T
Subdenivelare ST (nu reciprocă)
Supradenivelare ST (nu reciprocă)
Negativări ale undei T

embolizat. Compresia VD și insuficiența coronariană provoacă leziune sau ischemie electrică, iar distensia VD și insuficiența coronariană blocul ramurii drepte, care este de regulă incomplet și care poate și lipsi.

Aspectul electrocardiografic caracteristic (figura 2) constă în Rs în D_1, D_2, aVL și Vs, cu S cel mai adesea împăstat din cauza BRD; qR sau QR în D_3, Qr sau QR în aVR, qR sau rSR' în V_1, Rs, qRs sau qR în aVF, supradenivelare ST concavă în jos în D_3 și aVR, uneori și în aVF și V_1 (cu imagine în oglindă în D_1, D_2, aVL și Vs) și unde T negative de tip ischemic în D_3, aVF, Vd și aVR (negative, pozitive sau bifazice în celelalte conduceri). Se realizează tipul S_1—Q_3—T_3 (negativ). Mai frecvent supradenivelarea ST concavă în jos nu se regăsește decît în aVR, în celelalte conduceri ale membrelor și în Vs existînd subdenivelări (concordante), iar inversiunile de undă T survenind de regulă, numai în D_3, aVR și Vd, ocazional și în aVF, D_2 și chiar D_1 (negativări concordante). Intervalul QT este alungit în raport cu gradul ischemiei, iar comportamentul undei U este în general asemănător cu cel al undei T.

Unda P din CP acut embolic — la bolnavi fără o afecțiune cardiopulmonară preexistentă — are rareori aspect de P pulmonar, lipsind

Scanned with OKEN Scanner

hipertrofia AD și poziția verticală a inimii de la emfizematoși. La bolnavii cu supraîncărcare cronică a inimii drepte EP poate face manifest un P pulmonar latent sau să-l accentueze pe cel preexistent.

S-a subliniat încă din 1940 de către Sokolow că o asociere de modificări electrocardiografice este mai evocatoare pentru TEP decît o ano-

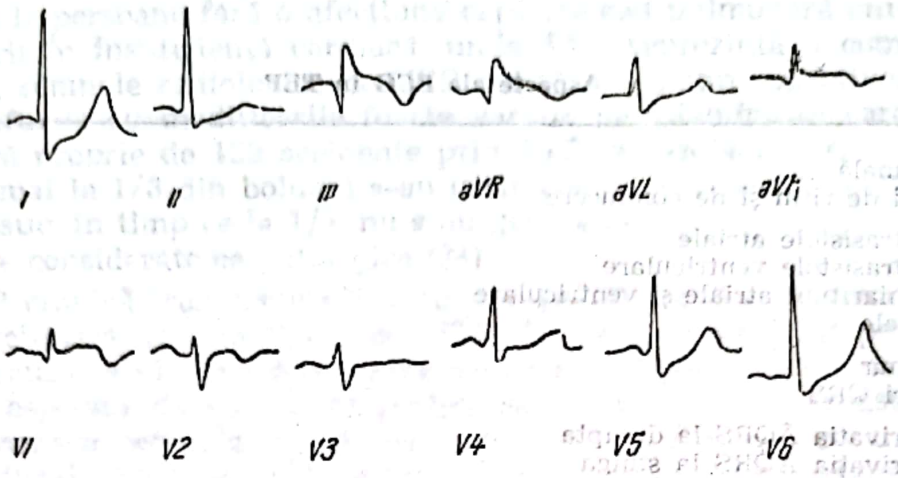


Fig. 2 — Electrocardiogramă înregistrată la 15 minute de la debutul clinic al unei tromboembolii pulmonare masive.
Q, 30 ani, obeză (moderat), în ziua a 5-a de la efectuarea unei colecistectomii pentru colecistită acută litiazică (intervenție prelungită). Preoperator ECG normală, QRS=0,085″, ÂQRS+30°, ÂP+50°.
Frecvența cardiacă=100/min, QRS=0,10″, ÂQRS+70°; Rs în D_I, D_{II}, aVL, Vs; qR în D_{III}, aVR, aVF, V_1; ÂST+170°, ÂT=20°; QT=0,44″=146%, QTc=0,50″; Q_{III}—T_{III}: curent de leziune în D_{III}, aVR, aVF, V_1; unde T ischemice în D_{III}, aVF și V_1—V_2 (strict pînă la zona de tranziție); S ușor împăstat în D_I, D_{II}, aVL, Vs; D_{II}~D_I (~aVL~Vs); aVR~D_{III}~V_1~aVF (poziție electrică orizontală); ÂP+40°.

malie izolată. Pe lîngă aspectul clasic de CP acut, modificările mai frecvent întîlnite în ECG sînt:

1) Devierea ÂQRS la dreapta (⩾90°) sau verticalizarea sa ca urmare a dilatației VD, cu rotația orară a acestuia în jurul axului longitudinal; în aceste condiții apar unde S în D_1 și unde r sau r' în aVR. Zona de tranziție în derivațiile precordiale este deplasată la stînga, cu complexe rS pînă în derivațiile V_4—$V_5(V_6)$. Cu toate că devierea izolată spre dreapta a ÂQRS este frecventă în TEP, se poate întîlni și o deviere a ÂQRS spre stînga, explicabilă prin ischemia ventriculară stîngă de acompaniament.

2) Dilatația VD asociată cu ischemia ventriculară dreaptă poate produce inversarea undelor T în derivațiile V_1—V_3, ocazional pînă la zona de tranziție, însoțită sau nu de un BRD, de regulă incomplet. Această modificare coexistă uneori cu aspectul clasic S_1—Q_3—T_3 și poate ridica probleme de diagnostic deosebite cu infarctul miocardic acut.

3) Unele modificări nespecifice (și deci nediagnostice) ale segmentului ST și/sau undei T în conducerile explorînd VS se întîlnesc frecvent (aproximativ 40—50% din cazuri) la bolnavii cu TEP, în special mediu;

ele sînt de tipul subdenivelării segmentului ST și/sau negativării undei T. Aceste modificări sînt expresia unei insuficiențe coronariene produsă de TEP la un bolnav cu afectare coronariană latentă. Uneori, mai ales la vîrstnici, singura manifestare electrică a unei TEP poate fi doar o subdenivelare de tip ischemic a segmentului ST sau o negativare de unde T în teritoriul unei artere coronare irigînd VS. O HTP acută poate produce doar o subdenivelare ST de tip hiperton în derivațiile inferioare D_3 și aVF și în Vd.

4) Tulburările de ritm sau de conducere se întîlnesc mai frecvent în TEP masivă sau la bolnavii cu afecțiuni cardiorespiratorii preexistente; ele pot explica o parte din decesele subite din TEP. Cele mai caracteristice, în afara tahicardiei sinusale, sînt fibrilația și flutterul atrial, probabil datorită hipoxiei miocardice sau dilatației AD. Dintre tulburările de conducere altele decît BRD, cele mai des întîlnite sînt blocul AV și alternanța electrică. Ocazional se înregistrează extrasistolie ventriculară de diverse grade, fibrilație ventriculară sau asistolă. Adesea, în special la cardiaci, o tulburare de ritm insolită, în special tahicardia sinusală, poate fi singura manifestare a unui TEP.

Frecvența diverselor modificări electrocardiografice în caz de TEP masiv sau mediu este diferită. Există însă o corelație bună între severitatea embolizării documentată prin scintigrafie sau arteriografie pulmonară și anomaliile electrocardiografice asociate. Incidența modificărilor ECG este de asemenea diferită în raport cu starea cardiacă și pulmonară preexistentă episodului embolic. În tabelul 5 sînt sintetizate unele date privind frecvența modificărilor ECG în TEP după Bell și Simon (7), fără să se facă o distincție între TEP masiv și cel mediu.

Tabelul 5

Modificări ale ECG în embolismul pulmonar (după Bell și Simon) (7)

Modificarea ECG	%
Ritm sinusal normal sau tahicardie sinusală	75—80
Tulburări de ritm	20—25
Extrasistole atriale	10
Extrasistole ventriculare	10
Fibrilație atrială	5
Tulburări de conducere	10
Modificări ale ÂQRS	
Deviația ÂQRS la dreapta	15
BRD	8
Modificări ale undei T	40
Subdenivelare ST	25
Supradenivelare ST	16

Datele consemnate în tabelul 5 sînt în cea mai mare parte concordante cu alte studii electrocardiografice de referință. Procentul TEP cu ECG normal variază între 6—24% (39). În studiul lui Cutforth și Oram 14% au avut BRD, 28% aspect S_1—Q_3—T_3, 18% subdenivelare ST și 46% inversarea undei T (80). În cercetarea lui Stein și colab. cele mai frec-

Scanned with OKEN Scanner

vente anomalii ale ECG au fost: inversiunea undei T (42%), subdenivelarea (25%) sau supradenivelarea ST (16%) (96).

Caracteristic pentru ECG din TEP este fugacitatea unora din modificări, detectarea lor necesitînd o urmărire precoce și seriată, încă de la suspiciunea clinică de TEP (80). Cînd traseele sînt înregistrate la mai puțin de 24 de ore de la ocluzia pulmonară și sînt repetate zilnic, modificări tipice sau sugestive de TEP se găsesc pînă la 70—80% din bolnavi (80). Durata modificărilor sugestive este variată; astfel, leziunea electrică, care se poate dezvolta în cîteva minute, poate dispărea în minute sau ore, iar în caz de evoluție letală să se accentueze, în timp ce BRD dispare în ore sau zile, la fel ca și undele Q din D_3, V_1 și eventual din aVF (84). Aspectele S_1—S_2—S_3, S_1—Q_3—T_3 sau de supraîncărcare a VD pot dispărea și ele în cîteva zile (104). Ischemia ventriculară dreaptă persistă zile sau săptămîni, la fel ca și modificările electrocardiografice nespecifice de la nivelul VS (84). De obicei modificările ECG nu se colorează cu recanalizarea vaselor pulmonare (80); fugacitatea sau variațiile regresive rapide ale anomaliilor ECG ușurează deosebirea TEP de IM acut.

Unele modificări ale ECG din CP acut embolic, de altfel ca și tabloul clinic, impun diferențierea lor de cele din IM acut inferior sau din cel anteroinferior (transseptal sau în H). În IM acut inferior există cîteva elemente electrocardiografice cu valoare diagnostică deosebită: a) D_2 seamănă cu D_3 (Q patologic, supradenivelare lezională ST și T inversat de tip ischemic), în timp ce în TEP D_2 seamănă cu D_1 (Rs, subdenivelări ST și unde T pozitive); b) în aVR există rS, iar unda Q din aVF este frecvent adîncă și largă, în timp ce în TEP în aVR există QR sau qR, iar în aVF unda Q, dacă există, este de regulă mică și îngustă; c) în Vd undele T sînt înalte sau normale, în timp ce în TEP ele sînt frecvent negative. Cînd coexistă qR sau rsR' și curent de leziune în V_1 deosebirea CP acut embolic de IM acut în H însoțit de BRD se bazează în special pe aspectul din D_2 și aVR și pe faptul că în TEP undele T ischemice se întind cel mult pînă la zona de tranziție, pe cînd în IM în H adesea o depășesc. Fugacitatea curentului de leziune din TEP este un semn valoros pentru diferențierea de IM acut.

Dacă TEP este asociat cu un IM acut, ECG este dominată de acesta din urmă, semnele de CP acut embolic fiind cel mai adesea inaparente (mai ales dacă IM acut este localizat inferior sau inferoseptal), diagnosticul electric de TEP fiind imposibil; uneori modificările electrocardiografice ale TEP asociat cu un IM acut se traduc printr-o deviere ÂQRS la dreapta sau o tahicardie excesivă, neexplicabilă clinic numai prin necroza miocardică.

4. SCINTIGRAFIA PULMONARĂ

Explorarea scintigrafică reprezintă metoda screening cea mai folosită și mai valoroasă pentru diagnosticul de TEP; ea este de regulă indicată în toate cazurile cu diagnostic incert sau cu prognostic sever sau grav, înaintea explorării angiografice sau a unei decizii de tratament fibrinolitic sau chirurgical. Scintigrafia de perfuzie este tehnica cea mai larg aplicată, dar de multe ori apare necesară efectuarea și a scintigramei de ventilație (inhalatorii).

Scanned with OKEN Scanner

La **scintigrafia de perfuzie** se folosesc macroagregate de serumalbumină umană marcată cu I-131, Cr-51 sau Tc-99 m, ultimul radioizotop avînd timpul de înjumătățire mai mic și energia eliberată mai mare. Macroagregatele de serumalbumină cu diametru între 20 μm și 50 μm se injectează i.v.; ajunse în circulația pulmonară formează microembolii în arteriolele și capilarele pulmonare și staționează la acest nivel un timp suficient pentru a permite un examen scintigrafic. Ele se fragmentează însă destul de repede și trec prin filtrul capilar în circulația sistemică, de unde sînt preluate de sistemul reticulohistiocitar și metabolizate. Ca urmare a trecerii macroagregatelor marcate prin circulația pulmonară rezultă o concentrație a radioactivității regionale proporțională cu perfuzia.

La o persoană normală scintigrama pulmonară arată o distribuție omogenă și aproape egală pe întreaga arie pulmonară, cu o descreștere moderată în regiunile apicale și bazale. O tehnică optimă presupune o explorare atît în pozițiile anterioară și posterioară, cît și în pozițiile laterale și oblice; uneori defectele de perfuzie care nu sînt evidente în primele două poziții pot fi detectate în celelalte (1). Scintigrafia pulmonară de perfuzie este o tehnică relativ simplă care se poate efectua și pe bolnavi în stare gravă, în deplină securitate din punctele de vedere hemodinamic și al iradierii. Prin aparatura disponibilă astăzi rezultatele se pot obține în aproximativ 30 minute, ceea ce permite decizii terapeutice urgente și majore. Dacă este necesar, scintigrama pulmonară se poate repeta după cîteva zile, pentru urmărirea evoluției imaginilor sau în vederea reevaluării diagnosticului și terapiei.

Imaginile scintigrafice pozitive, sugestive de TEP, constau în defecte de perfuzie regională (arii „reci"); de obicei ariile „reci" sînt segmentare sau mai mari, predominant în lobii inferiori, dar pot exista arii „reci" concave la periferia unuia sau ambilor plămîni sau arii „reci" bilaterale, corespunzînd TEP multiple, simultane sau recurente (1).

Pentru a putea fi detectată pe scintigramă, zona de scădere a perfuziei pulmonare trebuie să aibă un diametru de minim 3 cm, astfel că TEP distal, minor poate scăpa detecției prin această metodă (52). Cu această excepție, o scintigramă de perfuzie normală — după examinarea riguroasă în cele 6 poziții — exclude diagnosticul de TEP (1). În practică scintigrafia de perfuzie este un indicator sensibil al fluxului sanguin pulmonar și se corelează cu extensia și localizarea leziunii tromboembolice obiectivată angiografic.

Semnificația unei scintigrame pozitive, cu una sau mai multe zone „reci" este uneori greu de precizat, întrucît nu toate defectele de perfuzie sînt datorite embolismului pulmonar, ci și altor procese patologice care descresc fluxul sanguin într-o porțiune de plămîn. Pentru interpretarea corectă a datelor scintigrafice în cazul suspiciunii de TEP este util să se compare rezultatele cu datele obținute prin examenul radiografic toracic. Combinația defecte de perfuzie scintigrafice și film radiologic normal este foarte sugestivă de TEP, iar punctul de vedere actual prevalent este ca astfel de pacienți să fie tratați pentru embolism, fără să se mai recurgă la angiografie (6). Interpretarea defectelor de perfuzie pentru regiunile în care radiografia este anormală este însă mult mai dificilă. Dacă aria rece din scintigramă corespunde unei regiuni localizate și hipertransparente pe radiografie, atunci embolismul pulmonar este

Scanned with OKEN Scanner

foarte probabil, deşi emfizemul, chisturile şi bulele pot realiza aspecte similare (1). De asemenea, arii fără perfuzie la scintigrafie se întîlnesc în pneumonie, atelectazie, adesea în tumori pulmonare; aspectul clinic şi radiografia toracică permit de cele mai multe ori o interpretare corectă a datelor scintigrafice. Şi în alte situaţii patologice care determină creşterea rezistenţei vasculare, obstrucţia vasculară sau deplasarea vaselor pulmonare urmate de defecte de perfuzie se pot identifica zone scintigrafice pulmonare „reci", uneori greu sau imposibil de interpretat numai cu ajutorul unui film radiologic standard, şi necesitînd astfel angiografie pulmonară (6).

La cardiacii decompensaţi particularităţile circulaţiei pulmonare cu stază venocapilară bazală şi redistribuţie de flux spre zonele superioare au ca expresie scintigrafică o scădere de flux bazal bilateral; imaginea ar putea fi interpretată ca embolism simetric bazal, dar simetria scăderii radioactivităţii bazale, însoţită de cardiomegalie este neobişnuită în tromboembolism (1). O confuzie similară poate fi produsă de un revărsat pleural, cu imaginea sa scintigrafică „rece".

Scintigrafia de ventilaţie (de inhalaţie) are aplicaţii în explorarea funcţiei ventilatorii în numeroase afecţiuni pulmonare, inclusiv în TEP. Tehnica curentă întrebuinţează gaze foarte difuzibile (Kr-81m, Xe-133), care traversează membrana alveolo-capilară foarte rapid şi au timp de înjumătăţire relativ scurt. Xe-133 este gazul cel mai convenabil, avînd perioada de înjumătăţire de 5,3 zile şi coeficientul de eliberare sînge/aer foarte mare, ceea ce permite eliminarea sa aproape totală la prima trecere prin plămîni (52).

În TEP, iniţial este afectată perfuzia şi nu ventilaţia pulmonară, astfel încît scintigrama de ventilaţie este normală, pe cînd cea de perfuzie este patologică (84). În practică cele două metode scintigrafice sînt complementare, fiecare explorînd compartimente separate — perfuzia şi ventilaţia —, care în multe procese patologice pulmonare pot fi afectate concomitent. Astfel, în leziunile infiltrative pulmonare (bacteriene, fungice, neoplazice, granulomatoase) ambele compartimente — ventilator şi vascular — sînt invadate şi modificate. Unele procese patologice care afectează iniţial numai structurile ventilatorii, ca emfizemul şi bronşita cronică, pot să modifice cu timpul structura vasculară şi consecutiv fluxul sanguin pulmonar, regional sau difuz. Atelectazia, frecvent observată în TEP ca şi în unele boli ale parenchimului pulmonar, produce anomalii decelate atît prin scintigrafia de perfuzie cît şi prin cea de ventilaţie. Leziunile tromboembolice pulmonare periferice, care produc obstrucţie vasculară totală, modifică în final nu numai perfuzia, ci produc şi distrucţia structurilor implicate în ventilaţie (52).

Combinarea datelor scintigrafiei pulmonare de perfuzie şi de ventilaţie aduce informaţii mai precise privitoare la probabilitatea de TEP. De regulă defectele de perfuzie segmentare sau mai mari, cu o scintigramă de ventilaţie normală pentru aceeaşi regiune, cresc semnificativ probabilitatea de TEP. Într-un studiu cu peste 100 bolnavi cercetaţi prin ambele metode scintigrafice acurateţea diagnosticului (confirmare angiografică) la bolnavii cu defecte de perfuzie mari a crescut de la 80% la aproape 100%. (52). Totuşi, la bolnavii cu defecte de perfuzie mici şi ventilaţie normală, acurateţea diagnosticului a fost de numai 50% (52).

Scanned with OKEN Scanner

În unele laboratoare datele scintigrafice sînt utilizate pentru a defini probabilitatea slabă, moderată sau înaltă de TEP (52): probabilitatea slabă este definită prin defecte de perfuzie subsegmentare fără un studiu de ventilație sau defecte de perfuzie subsegmentare sau mai mari, asociate cu ventilație anormală în aceeași arie ($\dot{V}/\dot{Q}$ match); probabilitatea scintigrafică moderată este definită prin defecte de perfuzie multiple subsegmentare, cu ventilație normală, sau defecte de perfuzie mai mari fără studii de ventilație; probabilitatea scintigrafică înaltă se caracterizează prin defecte de perfuzie segmentare sau mai mari, cu ventilație normală ($\dot{V}/\dot{Q}$ mismatch). Scintigrafia are o probabilitate nedeterminată cînd radiografia toracică este anormală în regiunile cu defecte de perfuzie sau arată aspect de boală pulmonară obstructivă cronică. Pe baza acestor criterii, la confruntările cu datele angiografice pulmonare s-au găsit TEP la 15% din bolnavii cu probabilitate scintigrafică slabă, la 32% din cei cu probabilitatea moderată și la 66% din cei cu probabilitate înaltă (52).

Cu toate limitele scintigrafiei pulmonare, metoda este foarte utilă pentru diagnosticul de TEP dacă datele furnizate sînt integrate cu cele obținute prin istoric, examenul clinic, ECG și explorarea radiologică. Studiile combinate de perfuzie-ventilație cresc acuratețea diagnosticului, dar de foarte multe ori nu se pot substitui angiografiei pulmonare pentru stabilirea diagnosticului precis de TEP.

5. GAZELE SANGUINE (22, 48, 73, 85)

TEP produce modificări importante nu numai în sectorul perfuziei pulmonare, ci și în cel al ventilației, distribuției și difuziunii gazelor, ceea ce are drept corolar modificarea schimburilor gazoase (v. subcapitolul „Fiziopatologie").

Hipoxemia arterială este un indicator relativ fidel în TEP semnificativ, iar în experiment o hipoxemie severă ($PaO_2 \leqslant 70$ mm Hg) nu se produce decît după embolizarea a mai mult de jumătate din patul vascular pulmonar. În TEP acut la om s-au găsit valori ale PaO_2 între 40—80 mmHg. De regulă valorile normale ale PaO_2 tind să excludă diagnosticul de TEP recent, deși la 9% din cazuri se pot găsi valori mai mari de 80 mmHg. Inhalarea de O_2 pur sau hiperventilația tind să crească PaO_2, ceea ce sugerează mai ales existența unui șunt dreapta-stînga și mai puțin o alterare a difuziunii sau o neomogenitate a raportului $\dot{V}/\dot{Q}$. La nivel pulmonar șuntul indică prezența de zone neventilate în porțiuni de plămîni perfuzate, fapt probabil datorat edemului pulmonar prin hiperperfuzie sau mai frecvent unei boli pulmonare coexistente. Din cauza multiplelor condiții care pot induce hipoxemie arterială, mai ales în cazul TEP la persoane cu o afecțiune cardiopulmonară preexistentă, acest parametru util în diagnosticul TEP masiv trebuie judecat totdeauna în corelație cu datele clinice și paraclinice.

În TEP prezența de arii pulmonare neperfuzate sau subperfuzate realizează o creștere a spațiului mort fiziologic, care este amplificat suplimentar de hiperventilație. În aceste condiții zone importante pulmo-

Scanned with OKEN Scanner

nare sînt ventilate dar neperfuzate, ceea ce are drept urmare că aerul expirat provenind din astfel de zone tinde să dilueze aerul încărcat cu CO_2 provenind din zonele sănătoase, în care raportul $\dot{V}/\dot{Q}$ se menține în limite normale. De aceea valoarea $PACO_2$ tinde să fie mai mică decît $PaCO_2$, apărînd un gradient anormal, adesea de peste 6 mmHg $PaCO_2$—$PACO_2$; la individul normal poate exista un astfel de gradient, dar numai de 2—3 mmHg. Valoarea diagnostică a gradientului $PaCO_2$—$PACO_2$ în TEP este limitată și datorită dificultăților de determinare a $PACO_2$, dar mai ales din cauza influențării lui de către factorii ventilatori independenți de tromboembolism sau în asociație cu el.

Hipocapnia este frecvent asociată hipoxemiei arteriale, dar această modificare a gazelor sanguine este tipică TEP masive, produsă pe un plămîn anterior normal; în condițiile unei afecțiuni pulmonare preexistente $PaCO_2$ tinde să revină la valori normale sau chiar să apară hipercapnie.

Așadar, deși hipoxemia cu hipo- sau normocapnie sînt caracteristice pentru diagnosticul de TEP, avînd în vedere diversitatea lezională a bolii tromboembolice pulmonare, este hazardat să se excludă acest diagnostic pe baza unor valori normale ale gazelor sanguine.

6. ARTERIOGRAFIA PULMONARĂ

Arteriografia pulmonară este metoda cea mai precisă și mai specifică pentru diagnosticul de TEP. Ea evaluează localizarea și extensia leziunilor tromboembolice și permite — prin explorarea hemodinamică asociată — determinarea gradului tulburărilor fiziopatologice produse de TEP. Ca pentru orice metodă de explorare cu valoare definitivă sau de etalon, tehnica de explorare, performanțele aparaturii și experiența exploratorului sînt esențiale pentru creșterea sensibilității și specificității metodei.

Tehnica arteriografiei pulmonare necesită introducerea unui cateter percutan într-o venă periferică (preferabilă la braț) și avansarea sa pînă în trunchiul arterei pulmonare, urmată de injectarea de substanță de contrast și efectuarea de angiograme repetate.

Indicațiile arteriografiei pulmonare în cazul suspiciunii de TEP nu sînt bine codificate. În general decizia de efectuare a arteriografiei pulmonare trebuie să se bazeze pe combinarea unui grad important de suspiciune clinică și a unei probabilități obținute prin scintigrafie pulmonară (52). Astfel, indicațiile numai pe baze clinice au un grad mare de rezultate negative (pînă la 50%), iar o scintigramă pulmonară normală practic exclude TEP și face explorarea arteriografică inutilă (13). Indicațiile mai frecvente ale arteriografiei pulmonare sînt (8): a) planificarea unei terapii trombolitice pentru TEP în condițiile unui diagnostic nesigur prin metode clinice și neinvazive; b) luarea deciziei de a efectua o intervenție chirurgicală la nivelul venei cave inferioare sau o trombectomie pulmonară; c) suspiciune clinică, dar cu scintigramă pulmonară cu probabilitate slabă (mică), moderată sau nedeterminată de TEP; d) efectuarea de protocoale speciale de cercetare (de exemplu pentru validarea unor metode noi de diagnostic sau pentru evaluarea unor noi metode terapeutice); e) suspiciune de HTP cronică tromboembolică, la care se are în vedere un tratament anticoagulant prelungit sau unul chirurgical.

Scanned with OKEN Scanner

Imaginile arteriografice întîlnite în TEP sînt variate și în raport cu polimorfismul lezional. Ele depind în principal de: mărimea embolusului și localizarea sa pe un vas central sau periferic; numărul emboluşilor; caracterul complet sau incomplet al obstrucției vasculare; timpul de efectuare al explorării față de episodul embolic; modificările circulației pulmonare anterioare episodului embolic. Dintre semnele arteriografice unele sînt majore sau de semnificație morfologică, pe cînd altele sînt mai puțin specifice și au o semnificație minoră (în special cele corelate cu fluxul sanguin).

Principalele elemente de diagnostic arteriografic (fig. 3) sînt (8):

Fig. 3 — Reprezentare schematică a modificărilor radiologice ale angiogramei pulmonare în embolia pulmonară.
De certitudine:
1. Întreruperea bruscă a umplerii arterei: 2. Defecte de umplere.
De mare probabilitate:
3. Variații ale calibrului arterei. 4. Hipoperfuzie (oligohemie). 5. Opacifieri asimetrice și încetinirea locală a fluxului sanghin.

a) Obstrucția completă a unei artere pulmonare mari, obiectivată prin terminarea bruscă a coloanei de contrast. Conturul proximal al substanței de contrast poate apărea ca un defect de umplere convex, corespunzător aspectului proximal al embolusului. Frecvent, în teritoriul cu artera obstruată se pune în evidență o întîrziere sau chiar absența opacifierii venelor. La examenul radiologic standard, distal de imaginea de obstrucție vasculară poate fi prezentă o opacitate de IP sau o zonă de hipertransparență.

b) Defect de umplere sau de opacifiere intraluminală (intraarterială), marginală sau centrală. Această imagine sugerează fie prezența unui embolus foarte recent care nu a aderat complet la peretele vascular, fie că cheagul a suferit un proces de liză și/sau de retracție parțială.

c) Modificări de calibru ale vaselor pulmonare: proximal de obstrucție arterele pulmonare mari tind să se dilate proporțional cu gradul HTP, în timp ce ramurile de diviziune distale sînt îngustate, tortuoase, cu calibru neregulat, îmbrăcînd aspect de „arbore mort". Aceste imagini sînt mai ales întîlnite în TEP recurent.

d) Alte imagini angiografice au o semnificație diagnostică mai mică în diagnosticul TEP; printre acestea mai întîlnite sînt: oligohemia într-o regiune determinată, cu descreșterea fluxului sanguin sau chiar arii avasculare; prelungirea fazei arteriale a arteriografiei sau întîrzierea circulației venoase pulmonare într-o regiune determinată.

Scanned with OKEN Scanner

Aceste elemente angiografice pot fi mai bine individualizate prin compararea fluxului sanguin din aria considerată suspectă cu fluxul din lobii sau segmentele pulmonare adiacente.

Interpretarea semnelor arteriografice „minore" impune prudență întrucît, deși ele sînt asociate adesea TEP, pot apărea și în alte condiții, ca de exemplu la cardiacii cu stenoză mitrală și HTP sau cu insuficiență ventriculară stîngă sau chiar la bolnavii cu bronhopneupatie obstructivă cronică (BPOC).

În general datele arteriografice au o valoare diagnostică importantă la persoane anterior sănătoase, dar valoarea lor scade în caz de afecțiuni cardiopulmonare asociate TEP. De asemenea, elementele angiografice sînt valoroase mai ales în primele 2—3 zile de la episodul embolic, ulterior însă imaginile normale nu exclud TEP (fibrinoliză și/sau fragmentare a emboluşilor) (8). Rezultate fals negative ale arteriografiei pulmonare sînt totuși posibile datorită unor criterii de diagnostic prea rigide, așa cum a demonstrat-o studiul USPET (102).

7. OBIECTIVAREA TVP

Obiectivarea TVP poate fi uneori necesară pentru diagnosticul de TEP. Ea este utilă mai ales atunci cînd semnele clinice de TVP sînt absente și TEP este sever, în caz de TEP recurent și în eventualitatea eșecului sau contraindicațiilor medicației anticoagulante sau fibrinolitice, condiții care ridică problema unei intervenții chirurgicale pe axul venos cav (v. „Explorarea paraclinică a TVP").

Metodele neinvazive de diagnostic ale TVP sînt de preferat. *Pletismografia prin impedanță* este specifică și sensibilă pentru TVP proximală — care este, de obicei, și simptomatică — dar insensibilă pentru tromboza venelor gambei, astfel că un rezultat normal exclude doar diagnosticul de tromboză a axului iliofemural (50). Rezultatele fals pozitive sînt puține (insuficiență cardiacă congestivă, pericardită constrictivă, ischemie arterială severă, hipotensiune) și pot fi recunoscute cu ajutorul examenului clinic (48 bis). *Ultrasonografia Doppler* clasice cu semnal sonor, la fel ca metoda precedentă, este specifică pentru diagnosticul de TVP numai cu localizare proximală, iar interpretarea semnalului sonor este subiectivă (39). Examenul ecografic 2D cu compresie are o sensibilitate de 96% și o specificitate de 99% în trombozele venelor poplitee și femurală comună, dar nu este sensibilă pentru localizările subpoplitee, femurală superficială și iliacă (24). Asocierea metodelor ecografice Doppler (cu semnal sonor) cu 2 D cu compresie, cunoscută ca metoda *bidimensională dublă* (imagine longitudinală și transversală) (Duplex B-mode imaging), ameliorează și diagnosticul TPV subpoplitee (sensibilitate pînă la 90% și specificitate pînă la 100%), iar metoda Doppler color (cu culori codificate) ușurează detectarea sistemului venos profund și permite aprecierea exactă a sensului și aproape exactă (sensibilitate în jur de 96% și specificitate pînă la 99%) a amploarei și vitezei fluxului sanghin venos (103 bis). Utilizarea fibrinogenului marcat cu I-125 sau I-131 pentru detectarea TPV active, furnizează informații relativ precise asupra trombozelor venoase situate distal, dar nu și asupra celor din venele iliace (50). Din cauză că rezultatul nu se obține decît după 12—24

Scanned with OKEN Scanner

ore de la inițierea testului, datele obținute nu pot fi utilizate pentru diagnosticul și tratamentul de urgență. Folosind însă în locul radiofibrinogenului plasmină marcată cu Tc—99m, diagnosticul de TVP poate fi pus în 30 minute (103 bis). Scintigrafia cu radiofibrinogen sau plasmină radioactivă constituie un test de valoare în diagnosticul tromboembolismului venos mai ales dacă se utilizează în asociație cu pletismografia prin impedanță sau cu ultrasonografia 2D sau Doppler. *Venografia (flebografia)* cu substanță de contrast este metoda de referință care poate confirma sau exclude diagnosticul de TV. Indicațiile efectuării sale în diagnosticul TEP sînt limitate, dar uneori — mai ales în caz de TEP recurent sub terapie corectă — imperioase. Venograma membrelor inferioare poate fi normală, fără evidențierea trombilor intraluminali, în cazul în care toți trombii au embolizat în plămîni sau cînd sursa emboliilor se găsește în alte locuri (cordul drept, venele renale, venele bazinului). *Venografia prin extragerea (prelucrarea) electronică (digitală)* a imaginii *(Digital subtraction angiography)* este superioară venografiei cu substanță de contrast convențională în diagnosticul TVP ale bazinului și permite folosirea unor cantități mult mai mici de substanță de contrast (103 bis). *Venografia radioizotopică* cu macroagregate de serum albumină umană marcată cu Tc—99m are avantajul că permite explorarea scintigrafică și a plămînilor, dar datele morfologice sînt inferioare celor obținute prin venografia convențională, mai ales la nivelul bazinului și al venei cave inferioare (103 bis). Imaginile obținute prin *rezonanță magnetică nucleară* pot stabili localizarea și aprecia extinderea unui trombus acut într-o venă profund magistrală (mai ales axal clio-femaro-papliteal) și pot face deosebirea dintre modificările acute și cele cronice, punînd în evidență edemal perivascular, respectiv retracția cheagului (27 bis).

8. ALTE METODE DE EXPLORARE

Procentul mare de bolnavi cu TEP nediagnosticați cu metodele convenționale și faptul că aproximativ 50% din angiogramele pulmonare în cazurile suspectate sînt normale, au făcut necesară introducerea de tehnici diagnostice adiționale, posibil de întrebuințat înaintea explorării invazive.

Ecocardiografia 2D și Doppler color, mai ales prin tehnică transesofagiană, s-au dovedit foarte utile în diagnosticul TEP. Se explorează VD și AD în ceea ce privește dimensiunile, motilitatea și prezența de trombi, morfologia și mobilitatea valvei tricuspide, mișcările septului interventricular, trunchiul arterei pulmonare (AP) și arterele pulmonare dreaptă și stîngă și fluxul sanguin la acest nivel (3). Detecția de trombus în AP împreună cu dilatația VD conduce la diagnosticul definitiv de TEP (62). Uneori sînt prezente, constituind semne diagnostice indirecte, dilatația cardiacă dreaptă și a AP în absența unei boli cardiopulmonare preexistente. Prezența de trombuși în cordul drept sau de vegetații tricuspidiene poate fi adesea detectată ecocardiografic, dar numai existența acestor anomalii nu reprezintă decît premize ale TEP (61).

Identificarea elementelor ecocardiografice semnalate, de altfel inconstante, este deseori dificilă din punct de vedere tehnic, chiar în condiții favorabile. Într-un studiu cu TEP verificat angiografic dilatarea VD

și a AP drepte au fost constatate la 75% din bolnavi, mișcarea anormală a septului la 44%, prezența de trombuși în cordul drept la 12% și parametrii în limite normale la 18% dintre ei (61).

Tomografia computerizată (TC) este uneori întrebuințată ca metodă alternativă de diagnostic pentru obiectivarea TEP cronic; ea poate evita angiografia pulmonară la bolnavii cu HTP severă, metodă care poate induce în aceste situații tulburări hemodinamice severe sau chiar deces. TC poate de asemenea să elimine unele din dificultățile de interpretare angiografică.

Întrebuințînd o tehnică adecvată, în special planuri paraaxiale la nivelul vaselor de interes, TC vizualizează morfologia trombusului în AP extensia sa proximală și posibila sa rezolvare chirurgicală (64). De asemenea, TC ca tehnica neinvazivă poate fi utilă în evaluarea seriată, pentru urmărirea eficacității tratamentului fibrinolitic sau a trombembectomiei chirurgicale (64).

Rezonanța magnetică nucleară (84), explorarea cu plachete marcate cu Indium-111 (20) și angioscopia intraoperatorie pulmonară (5, 72) reprezintă încă metode experimentale în diagnosticul TEP.

9. STRATEGIA EXPLORĂRII ÎN TEP

Diagnosticul definitiv al TEP și alegerea terapiei necesită în toate etapele combinarea elementelor clinice și a datelor de explorare efectuate gradat sau în trepte; pe de altă parte, în evaluarea și interpretarea rezultatelor explorărilor neinvazive datele clinice își păstrează o pondere importantă. De multe ori un diagnostic sigur de TEP, care implică arteriografie sau ocazional angioscopie pulmonară, nu este strict necesar decît în condițiile unei forme de embolism masiv, în TEP recurent sau în situațiile care impun o terapie „agresivă" fibrinolitică (în condiții de risc) sau recurgerea la o tehnică chirurgicală.

Suspiciunea clinică de TEP se formulează pe baza datelor de istoric, a simptomelor și semnelor clinice — inclusiv a celor care privesc TVP sau factorii de risc pentru TVP —, a examenului radiologic toracic și a electrocardiogramei. Dozarea gazelor sanguine este utilă, dar nu indispensabilă, deși în majoritatea cazurilor o $PaO_2 \geqslant 90$ mmHg exclude diagnosticul de TEP semnificativ. Ansamblul acestor date poate exclude cu foarte mare probabilitate TEP (diagnostic alternativ) sau emite suspiciune întemeiată de TEP (fig. 4). În această ultimă eventualitate este necesară instituirea de urgență a tratamentului cu heparină, pînă la stabilirea diagnosticului definitiv. Cînd aspectele clinice și de explorare convenționale sugerează un TEP mediu și nerecurent există un timp de 1—3 zile în care se pot efectua sistematic o serie de investigații suplimentare, nu totdeauna obligatorii. În schimb, la suspiciunea de TEP masiv devine urgentă explorarea complementară, din cauza indicației unui tratament specific „agresiv".

Etapa scintigrafică pulmonară, utilizînd în principal scintigrafia de perfuzie și eventual și cea de ventilație, constituie o etapă decisivă în obiectivarea diagnosticului. Se acceptă de principiu că o scintigramă pulmonară de perfuzie normală exclude diagnosticul de TEP, ceea ce impune căutarea altor alternative de diagnostic; cînd există anomalii de

Scanned with OKEN Scanner

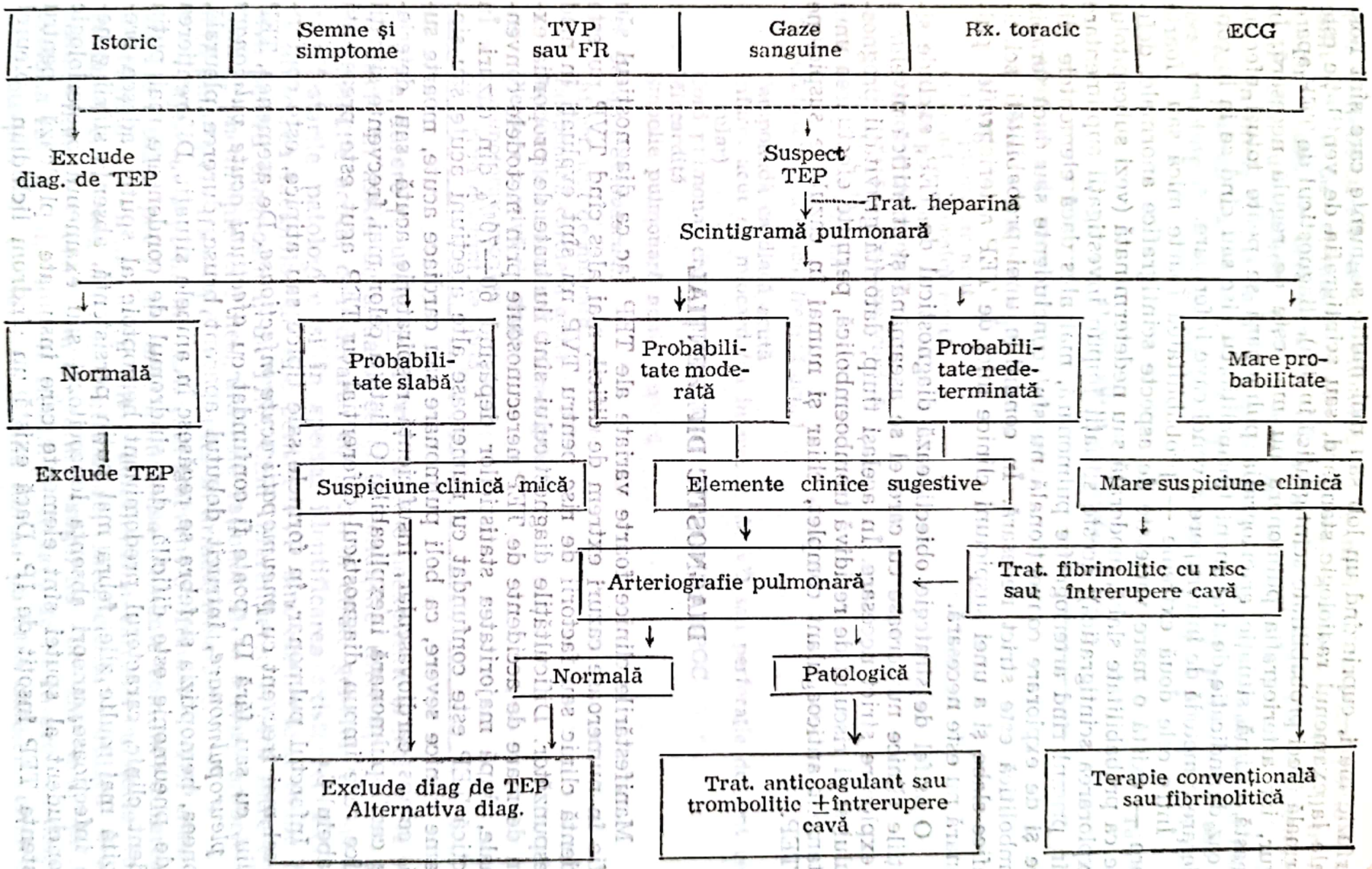


Fig. 4 — Strategia diagnosticului în tromboembolia pulmonară (după Goldhaber S. Z. (38), modificat).

Scanned with OKEN Scanner

perfuzie mari, cuprinzînd un lob sau mai multe segmente care sînt normale la examenul radiologic standard, sau scintigrafia de ventilație este normală (deci probabilitate scintigrafică înaltă), diagnosticul de TEP apare sigur, iar arteriografia pulmonară nu mai este de regulă necesară. În această ultimă situație arteriografia pulmonară se poate totuși efectua în caz de indicație de tratament fibrinolitic cu risc sau cînd se ia în considerare o metodă de întrerupere a venei cave inferioare.

Între cele două extreme — probabilitatea foarte mică sau foarte mare — există o mare varietate de aspecte scintigrafice anormale, definite ca probabilitate slabă, moderată sau nedeterminată (vezi subcapitolul „Explorarea scintigrafică); aceste situații impun investigații suplimentare și în primul rînd arteriografie pulmonară, mai ales dacă elementele clinice și de explorare convențională nu sînt concludente sau dacă terapia trombolitică este strict necesară. În condițiile unei probabilități scintigrafice slabe și a unei suspiciuni clinice mici de TEP arteriografia pulmonară nu este necesară.

O astfel de strategie obiectivează diagnosticul de TEP, exclude situațiile clinice numeroase cu care el se aseamănă și stratifică nivelurile de explorare strict necesare. În același timp, datorită gravității prognosticului și al riscului de recidivă tromboembolică, permite efectuarea unui tratament anticoagulant complet, chiar și numai în cazul de suspiciune de TEP.

DIAGNOSTIC DIFERENȚIAL

Manifestările clinice foarte variate ale TEP fac ca diagnosticul său să fie în numeroase cazuri extrem de dificil, mai ales cînd TVP nu este evidentă clinic sau factorii de risc pentru TVP nu sînt evaluați în mod corespunzător. Dificultățile diagnosticului sînt ilustrate de proporția extrem de mare de accidente de TEP nerecunoscute prin metodele convenționale, după majoritatea statisticilor depășind 60—70% din cazuri. În practică TEP este confundat cu numeroase alte afecțiuni acute sau sindroame clinice severe, ca boli pulmonare sau cardiace acute, moarte subită, colaps cardiovascular, insuficiență respiratorie acută sau deteriorare cardiopulmonară inexplicabilă. O listă a celor mai frecvente situații clinice care impun diagnosticul diferențial cu TEP acut este prezentată în tabelul 6.

Infarctul pulmonar, în formele sale tipice sau atipice, este confundat cel mai frecvent cu *pneumopatii acute infecțioase*. De asemenea, TEP mediu, cu sau fără IP, poate fi confundat cu *afecțiuni acute pulmonare sau pleuropulmonare*, întrucît debutul aparent brusc, durerea pleurală, dispneea, hemoptizia și febra se regăsesc în ambele situații. Diferențierea IP de pneumonie este dificilă, dar sindromul de condensare mai puțin evident clinic, caracterul predominant hemoptoic al sputei, adesea prelungită mai multe zile, febra mai puțin persistentă, absența stării generale infecțioase, uneori absența leucocitozei sau examenul bacteriologic neconcludent al sputei sînt elemente care însumate pledează pentru existența TEP însoțit de IP. Dacă există un sindrom lichidian pleural

Scanned with OKEN Scanner

concomitent cu citologie predominant hematică, diagnosticul poate fi stabilit numai pe elemente clinice. Noțiunea de frecvență a bolii trebuie să cîntărească de asemenea în diagnosticul diferențial dintre pneumonie și IP; unii autori afirmă că TEP este mai frecventă.

În unele forme de TEP pot fi prezente numai *simptome* sau *manifestări pulmonare*, ca dispnee cu polipnee aparent neexplicată sau accese repetate de dispnee cu tahipnee, hemoptizii mici însoțite sau nu de

Tabelul 6

Diagnosticul diferențial al TEP

I. *Afecțiuni pulmonare (pleuropulmonare)*
Pneumonie sau bronhopneumonie
Atelectazie
Edem pulmonar acut
Obstrucție bronșică acută
Abces pulmonar
Tumoare pulmonară
Pleurezie sau pleuropericardită
Pneumotorax
Dispnee psihogenă
II. *Insuficiență cardiacă dreaptă acută*
Tamponadă cardiacă acută
Infarct acut de miocard (cu infarctare de VD sau perforație de sept ventricular)
Cord pulmonar cronic decompensat la bolnavi cu BPOC
Miocardită
Embolie pulmonară nontrombotică
III. *Colaps cardiovascular*
Infarct acut de miocard
Tamponadă cardiacă acută
Septicemie cu germeni Gram-negativi
Pierdere masivă de sînge
Pneumotorax spontan
Anevrism disecant de aortă

dispnee, durere pleurală ± dispnee, accese neexplicate și izolate de bronhospasm; în astfel de situații, ca și în condițiile diferențierii IP de o pneumopatie acută, considerarea contextului clinic general în care apar manifestările patologice și în special identificarea existenței TVP sau identificarea factorilor de risc pentru TVP sînt elemente aproape decisive pentru diagnosticul de TEP. Cînd diferențierea clinică între embolism și pneumonie este nesigură este rațional să se trateze ambele condiții pînă la clarificarea dignosticului în următoarele zile.

Infarctul acut de miocard este frecvent confundat cu TEP masiv. În ambele situații pot fi prezente numeroase elemente comune: durerea retrosternală sau toracică violentă, deteriorarea cardiocirculatorie rapidă evoluînd către șoc, aritmii ventriculare, insuficiența cardiacă dreaptă acută, imaginea electrocardiografică sugerînd un IM acut inferior, evoluția rapidă către moarte subită. În situații de mare urgență diagnosticul nu poate fi elucidat totdeauna numai pe baza datelor clinice și

Scanned with OKEN Scanner

electrocardiografice dar în prezența semnelor de flebotromboză acută TEP este mai probabil. Ambele situații patologice impun însă începerea tratamentului heparinic și internarea bolnavului, de preferință într-un serviciu de terapie coronariană.

Unele elemente clinice și/sau electrocardiografice, corect analizate, pot contribui la diferențierea IM acut de TEP masiv și la orientarea explorărilor ulterioare. Astfel: a) durerea în TEP masiv este mai frecvent toracică decît retrosternală și rareori are iradierile clasice ale durerii coronariene; intensitatea, durata și fenomenele însoțitoare ale durerii pot fi însă similare în cele două afecțiuni; b) dispneea cu tahipnee este un fenomen cvasi constant în TEP masiv; ea poate fi pe primul plan al manifestărilor clinice, poate fi persistentă (de obicei zile) și de regulă nu se însoțește de modificări obiective semnificative la examenul clinic pulmonar, în timp ce în IM acut, dacă este prezentă, se însoțește de semne de încărcare pulmonară — clinice sau radiologice — prin insuficiență de pompă; c) deși examenul obiectiv cardiac nu este totdeauna concludent, suflul de disfuncție de pilier, aritmiile ventriculare și/sau atriale persistente, frecătura pericardică, galopul stîng pledează pentru existența unui IM acut, dar unele din aceste elemente se pot regăsi și în CP acut embolic; d) dozarea enzimelor serice SGOT, CPK, LDH poate fi hotărîtoare pentru diagnostic, dar efectuarea lor seriată necesită minim 24 de ore pentru confirmarea sau infirmarea unui diagnostic; e) electrocardiografia poate fi decisivă pentru diagnostic în cazurile tipice atît în IM acut, cît și în CP acut, dar IM acut inferior sau transseptal poate fi confundat cu CP acut embolic (v. subcapitolul „Electrocardiografie"). De regulă, examenul electrocardiografic permite diferențierea sigură între IM acut și CP acut după o urmărire dinamică de cîteva zile, dar în această perioadă alte elemente clinice sau explorări pot definitiva diagnosticul.

Insuficiența cardiacă dreaptă acută complică TEP cînd embolismul este masiv sau numai submasiv dar la persoane cu o afecțiune cardiopulmonară preexistentă; de regulă se însoțește de dispnee severă și polipnee și uneori de colaps, realizînd aspectul complet de CP acut. Insuficiența cardiacă dreaptă acută se poate regăsi însă și în alte condiții patologice care trebuie diferențiate de TEP, ca de exemplu valvulopatii mitrale, insuficiențe biventriculare, infarct miocardic acut (cu localizare și pe VD), bronhopneumopatie obstructivă cronică cu acutizare bronșitică, embolism pulmonar nontrombotic, tamponadă pericardică; unele din aceste condiții se pot asocia cu TEP, făcînd diferențierea aproape imposibilă fără investigații suplimentare. Astfel, bolnavii cu stenoză mitrală sau cei cu BPOC pot dezvolta HTP acută, dispnee severă și insuficiență cardiacă dreaptă, atît în caz de infecții respiratorii acute manifeste, cît și în caz de infecții respiratorii mai puțin evidente dar cu bronșiolită, în caz de iritație bronșică cu substanțe toxice sau de depresie a centrilor respiratori prin sedative. Embolismul pulmonar — frecvent asociat la acești bolnavi — poate provoca el însuși semne de insuficiență cardiacă dreaptă relativ acută, ceea ce face ca stabilirea unui diagnostic exact să devină adesea dificilă.

Colapsul cardiovascular survine relativ frecvent în TEP masiv: se produc hipotensiune acută, tahicardie, cianoză periferică, oligoanurie și alterarea stării de conștiență pînă la comă. La majoritatea acestor bol-

Scanned with OKEN Scanner

navi dispneea este de regulă severă și permanentă și poate precede debutul insuficienței circulatorii periferice. Condițiile patologice care pot fi confundate cu TEP masiv și insuficiență circulatorie periferică sînt: IM acut cu șoc cardiogen, tamponada pericardică acută, sîngerarea acută masivă, septicemia cu germeni Gram-negativi și foarte rar pneumotoraxul spontan masiv. Măsurarea presiunii venoase centrale și radiografia toracică pot ușura mult diagnosticul în urgență, dar ele nu pot fi efectuate totdeauna cu promptitudine.

Diferențierea între TEP masiv și IM acut complicat cu șoc cardiogen poate fi ușurată de ECG efectuate seriat. Examenul radiologic toracic este de ajutor dacă arată edem interstițial sau alveolar difuz (în IM acut).

Bolnavii cu tamponadă cardiacă acută pot avea insuficiență circulatorie periferică și turgescență jugulară, ca și în CP acut. Durerea toracică este intensă dacă tamponada pericardică complică disecția de aortă ascendentă sau IM acut; de obicei dispneea este absentă în anevrismul rupt, cu excepția situațiilor în care se produce concomitent hemotorace masiv sau tamponadă cardiacă severă. Radiografia toracică și ECG pot fi utile în diferențierea TEP masiv de anevrismul disecant de aortă, dar un diagnostic definitiv poate necesita ecocardiografie sau chiar angiocardiografie.

Sîngerarea internă acută poate fi rar confundată cu TEP masiv, în special dacă complică un tratament anticoagulant pentru TVP sau dacă se produce postoperator. Măsurarea hematocritului și a presiunii venoase centrale sînt elementele cele mai utile pentru diferențierea celor două condiții.

Bolnavii cu septicemie cu germeni Gram-negativi pot dezvolta un colaps cardiovascular care poate simula TEP masiv; dacă acidoza este prezentă, hiperventilația compensatorie adaugă un element suplimentar de confuzie. Dacă septicemia se produce postoperator, atunci cînd bolnavii au și risc maxim de TEP, cele două condiții patologice devin foarte greu de diferențiat în prima oră, dar diferențierea devine posibilă după cîteva ore de observație clinică și investigații de rutină. Presiunea venoasă centrală poate fi un element util în diagnosticul diferențial: ea este crescută în CP acut embolic și normală sau scăzută la bolnavii cu sindrom toxicoseptic.

O deteriorare cardiorespiratorie progresivă datorită TEP se poate întîlni la cardiacii decompensați, pulmonarii cronici cu insuficiență respiratorie sau la persoanele vîrstnice. În aceste situații TEP se confundă mai frecvent cu insuficiență cardiacă refractară, bronhopneumonie sau pneumonie de stază.

EVOLUȚIE, COMPLICAȚII, PROGNOSTIC

Evoluția și prognosticul TEP sînt dependente de numeroși factori printre care: mărimea și numărul cheagurilor embolizante, absența sau prezența unei afecțiuni cardiopulmonare preexistente, recurența tromboemboliilor, precocitatea diagnosticului și corectitudinea tratamentului instituit.

Scanned with OKEN Scanner

De regulă evoluția și prognosticul sînt favorabile în cazul tromboemboliilor medii sau mici, la persoane anterior sănătoase și la care tratamentul anticoagulant s-a instituit rapid; dimpotrivă, evoluția este complicată și severă în caz de TEP major, chiar la persoane fără afecțiuni cardiopulmonare preexistente, mai ales în absența unui tratament suportiv general și heparinic. Mortalitatea generală în TEP netratat atinge aproximativ 30%, peste 2/3 din decese producîndu-se în primele 30—60 de minute, condiții care întrunesc criteriile de moarte subită (21). Dacă TEP, chiar masiv, este corect diagnosticat clinic și/sau paraclinic și tratat cel puțin prin anticoagulant, mortalitatea generală poate scădea sub 10% (39). Majoritatea deceselor se produc prin șoc, insuficiență respiratorie, insuficiență cardiacă dreaptă acută sau aritmii maligne.

TEP mici sau medii au de regulă manifestări clinice tranzitorii și nespecifice și sînt adesea incorect etichetate ca afecțiuni pleuropulmonare infecțioase; ele au de obicei o evoluție regresivă spontană sau după tratament simptomatic, cu excepția situațiilor cînd apar accidente tromboembolice recurente. IP regresează sau dispare în 7 și mai rar pînă la 14 zile (21), cu excepția celui voluminos sau septic; ambele forme pot evolua rar către o leziune cavitară trenantă (88) sau către o formă pseudotumorală (54). Pleurezia postembolică, de obicei regresivă în 7—10 zile (21), poate fi persistentă și chiar importantă la cardiacii cu TEP multiple (34). La bolnavii cardiaci cu IP mare sau infarcte multiple, un icter poate apărea în timpul evoluției acestora, mai ales la cei cu o afecțiune hepatică primară sau cu insuficiență cardiacă congestivă veche.

Recurența TEP se produce la 20—25% din bolnavii cu accidente embolice pulmonare nerecunoscute sau incorect tratate sau la cei la care condițiile de constituire sau extensie a TVP se mențin (factori de risc multipli pentru TVP) (50). Embolismul recurent apare de obicei precoce, în primele zile după episodul inițial, uneori însă la cîteva săptămîni sau chiar luni. În practică recurența embolismului este neobișnuită după 3 luni (51), cu excepția situațiilor în care există condiții trombogene speciale, ca de exemplu deficiențe ereditare de factori anticoagulanți.

Diagnosticul de TEP recurent este foarte adesea dificil de stabilit și mai ales de exclus cu certitudine. Precizarea acestuia prin scintigrafie pulmonară repetată sau arteriografie pulmonară este absolut necesară avînd în vedere indicațiile de prelungire a duratei tratamentului anticoagulant sau recurgerea la întreruperea venei cave inferioare. Tratamentul anticoagulant prelungit reduce în mod substanțial (cu peste 50%) riscul de recidivă embolică sau îl poate elimina. Bolnavii cu TEP recurent pot rămîne, după ani, cu sechele funcționale respiratorii minime și/sau cu defecte de perfuzie documentate scintigrafic, dar fără HTP semnificativă. Apariția HTP cronice tromboembolice este rară, sub 1% din cazuri (39), proporție mică, explicabilă prin intervenția factorilor fibrinolitici naturali după episodul embolic acut.

În evoluția TEP, mai ales a celui masiv, pot apărea complicații legate de terapie: sîngerări, uneori cu localizări greu de precizat (retroperitoneal), hipotensiune sau șoc, stări septice, revărsate pleurale mari sau complicații legate de embolusul original. Acestea trebuie diferențiate de recurențele tromboembolice sau de boala primară care a favorizat tromboembolismul venos.

Scanned with OKEN Scanner

TRATAMENT

Tratamentul TEP depinde de consecinţele hemodinamice, respiratorii şi bacteriologice ale acesteia, de momentul stabilirii diagnosticului, de recurenţa TEP şi de contraindicaţiile *a priori* sau *a posteriori* ale mijloacelor de tratament considerate optime în momentul respectiv. În general tratamentul TEP este cel mai frecvent urgent sau imediat şi numai rar vizează îndepărtarea unui embolus vechi generator de hipertensiune pulmonară cronică încă reversibilă. Tratamentul este medical şi chirurgical, etiologic, patogenic şi simptomatic (tabelul 7) şi este urmat de o profilaxie de durată variabilă a recurenţelor de TEP. Baza tratamentului medical o reprezintă anticoagularea şi fibrinoliza. Tratamentul chirurgical are ca obiective întreruperea căii venoase prin care este vehiculat trombosul şi sau extragerea lui din arborele arterial pulmonar.

Tabelul 7

Mijloacele principale de tratament ale tromboemboliei pulmonare

A. Tratament medical
1. Fibrinolitice
   a. Activatori ai plasminogenului
   b. Enzime proteolitice (brinaza), în studiu
2. Anticoagulante
   a. Heparina
   b. Antivitaminele K
   c. Enzime defibrinante din veninuri de şarpe, ocazional
3. Mijloace suportive (oxigen, vasopresoare, agenţi inotrop pozitivi, antitusive, antiaritmice ş.a.)

B. Tratament chirurgical
1. Întreruperea căii venoase
   a. Ligatura venei cave inferioare sau a venelor femurale
   b. Clamparea sau plicaturarea venei cave inferioare
   c. Plasarea în vena cavă inferioară de dispozitive cu rol ocluziv sau de filtru
2. Embolectomia pulmonară

TRATAMENTUL MEDICAL

FIBRINOLITICELE

Tratamentul cu fibrinolitice al TEP constituie un tratament cauzal, care în acelaşi timp poate preveni recurenţele; disoluţia trombusului din plămîn este urmată de repermeabilizarea vasului obstruat cu reperfuzia teritoriului pulmonar exclus de la hematoză şi normalizarea presiunilor în artera pulmonară, iar liza trombusului venos, responsabil de marea majoritate a TEP, de dispariţia sursei de embolie, concomitent cu repermeabilizarea venei şi posibilitatea de vindecare fără apariţia sindromului posttrombotic. Din cauză că un trombus este lizat cu atît mai uşor cu cît este mai proaspăt, şansele tratamentului fibrinolitic în TEP sînt mai bune decît în TVP, deoarece trombusul venos care produce TEP este în general proaspăt (sub 48 de ore), iar diagnosticul TEP semnificative, care se face în mare parte pe criterii clinice relativ rapid, permite instituirea

unui tratament trombolitic precoce. Cînd sursa de embolie este inima dreaptă, şansele de liză a embolusului sînt mai reduse, deoarece trombusul este de regulă mai vechi; emboliile mari sînt rare în aceste circumstanţe, însă prezenţa afecţiunii cardiace face ca şi emboliile mici să aibă repercusiuni importante. Deoarece a) nu orice EP este ameninţătoare prin ea însăşi, b) fibrinoliza naturală este capabilă să permeabilizeze spontan arterele de calibru mai mic, c) tratamentul anticoagulant este în general eficace, iar d) tratamentul fibrinolitic este grevat de riscul de hemoragie gravă, în prezent acesta din urmă este rezervat numai anumitor forme de TEP. Deşi digestia in vivo a fibrinei se realizează prin intermediul plasminei şi parţial al altor enzime proteolitice, ca elastaza leucocitară, pentru tratamentul TEP nu se folosesc în mod obişnuit decît activatorii plasminogenului şi numai ocazional şi mai mult experimental enzime proteolitice ca brinaza (fibrinaza). În prezent în tratamentul fibrinolitic al TEP, care este un tratament de urgenţă, se folosesc mai ales streptokinaza, urokinaza şi, în ultimul timp, activatorul tisular recombinat al plasminogenului (rt-Pa=*r*ecombinant *t*issue *p*lasminogen *a*ctivator), complexul activator plasminogen-streptokinază acilat (APSAC=*a*nysoilated sau *a*cylated *p*lasminogen-*s*treptokinase *a*ctivator *c*omplex) şi o formă de prourokinază (pro-UK) recombinată cu lanţ unic (rscu-PA=*r*ecombinant *s*ingle-*c*hain *u*rokinase *p*lasminogen *a*ctivator).

Fibrinoliza reprezintă un mecanism fiziologic de primă importanţă în menţinerea echilibrului fluidocoagulant în arborele circulator. Depunerile de fibrină sînt îndepărtate pe măsură ce se produc, prin intervenţia unui sistem complex de enzime proteolitice, activatori şi inhibitori. Principala protează care degradează fibrina este plasmina (fibrinolizina), celelalte proteaze identificate avînd o importanţă mică. Plasmina circulă sub formă de plasminogen (profibrinolizină), proenzimă inactivă (zimogen). Activarea fiziologică a plasminogenului se datorează intervenţiei a trei factori principali (39, 45): fragmente de factor Hageman (factorul XII) activat (XIIa), urokinaza (UK) şi activatorul tisular al plasminogenului (t-PA). Acţiunea plasminei, generată prin activarea plasminogenului, este inhibată în special de $alfa_2$-antiplasmină şi parţial de $alfa_2$-macroglobulină, $alfa_1$-antitripsină, antitrombina III şi inactivatorul C_1 (o esterază), toate proteine circulante (50). Activatorii plasminogenului sînt inhibaţi şi ei de cîteva proteine circulante, cea mai importantă fiind cea secretată de endoteliul vascular şi denumită inhibitorul activatorului plasminogenului (PAI-1). — (*p*lasminogen *a*ctivator *i*nhibitor) (39). Procesul fibrinolitic fiziologic este practic limitat la nivelul trombusului, deoarece plasminogenul prin adsorbţie pe fibrină se concentrează în trombus, iar activatorii lui — t-PA, pro-UK şi UK —, secretaţi prin stimularea celulelor endoteliale şi ale căror efecte sînt potenţate în prezenţa fibrinei, pătrund în trombusul subiacent (12). În felul acesta activitatea fibrinolitică a plasmei este mică, cantitatea de plasmină generată local şi difuzată în torentul circulator fiind neutralizată rapid de $alfa_2$-antiplasmina circulantă; aceasta este o glicoproteină cu greutatea moleculară în jur de 67 000, în concentraţie plasmatică de 6,9 mg/dl, care formează stoichiometric 1 : 1 cu plasmina un complex, legîndu-se de ea la nivelul lanţului uşor (B) (39). Plasmina hidrolizează nu numai fibrina, ci şi fibrinogenul, factorii V şi VIII, glicoproteinele Ib şi IIb/IIIa din membrana

Scanned with OKEN Scanner

trombocitelor, fibronectina și alte cîteva proteine circulante (65, 69). Alfa$_2$-antiplasmina neutralizează repede plasmina circulantă, dar nu și cea legată de fibrină, deoarece pentru a o neutraliza trebuie să fie libere atît locurile de legătură ale lizinei din domeniile kringle cît și domeniul proteolitic, ori plasmina legată de fibrină are domeniile kringle ocupate de fibrină (39). Alfa$_2$-antiplasmina împiedică și fibrinogenoliza, blocînd locurile de legătură ale lizinei din molecula de fibrinogen (70).

Plasminogenul (39) este o glicoproteină circulantă sintetizată probabil în ficat și rinichi și prezentă în eozinofilele din sînge, a cărui concentrație este în jur de 21 mg/dl plasmă. El se găsește sub două forme: una cu greutatea moleculară în jur de 93 000 (glu$_1$-plasminogen) și alta cu o greutate moleculară în jur de 85 000 (lis$_{77}$-plasminogen). Ambele forme se transformă în plasmină prin desfacerea unei singure legături dintre arginina 560 și valina 561, proteaza activă fiind astfel formată din două lanțuri inegale de aminoacizi legate bisulfidic (fig. 5); scindarea

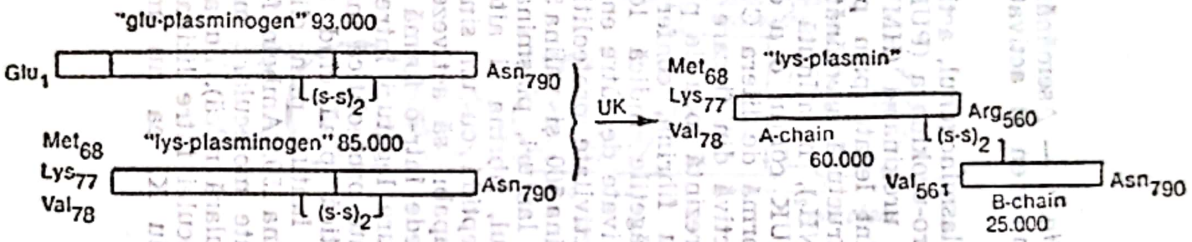


Fig. 5 — Structura plasminogenului — schemă (după Handin R. I. și Loscalzo J., (45)).

Molecula nativă de plasminogen plasmatic are 790 aminoacizi și o greutate moleculară de 93.000, cu acid glutamic în poziția inițială (Glu-plasminogen). În plasmă, o peptidă cu greutatea moleculară 8 000 este separată din Glu-plasminogen rezultînd o formă cu lizină în poziția inițială (Lys-plasminogen). Ambele forme circulante pot fi transformate în forma activă (plasmină). Urokinaza (UK) este unul din activatorii naturali ai plasminogenului.

permite ca lanțul ușor (B) să capete o conformație capabilă de activitate proteolitică. În molecula de plasminogen se găsesc cinci zone alăturate cu secvență identică a aminoacizilor, care încep înspre capătul amino-terminal, iar spațial formează niște bucle duble descriind cercuri aproape complete închise prin legături disulfidice, denumite „kringles" (de la kringle, care în limba daneză desemnează un sortiment de covrig cu care seamănă buclele respective) (fig. 6). Lis-plasminogenul se leagă de fibrină, unde se concentrează prin intermediul lizinei din fiecare din cele cinci domenii kringle situate la nivelul lanțului greu (A), în timp ce activitatea proteolitică a viitoarei plasmine se datorează lanțului ușor. Există asemănări structurale și probabil funcționale importante între plasminogen și activatorii săi, care privesc în special zonele sau domeniile kringle și domeniul proteolitic. Plasminogenul, mai ales cel fixat pe fibrină, se leagă de trombospondină, o proteină secretată de granulele alfa ale trombocitelor, cu rol de a menține plachetele agregate, și care îi îngreunează activarea în plasmină.

Agenții fibrinolitici (trombolitici) pot fi clasificați în trei grupe, în raport cu mecanismul lor de acțiune: 1. enzimele proteolitice provocînd

Scanned with OKEN Scanner

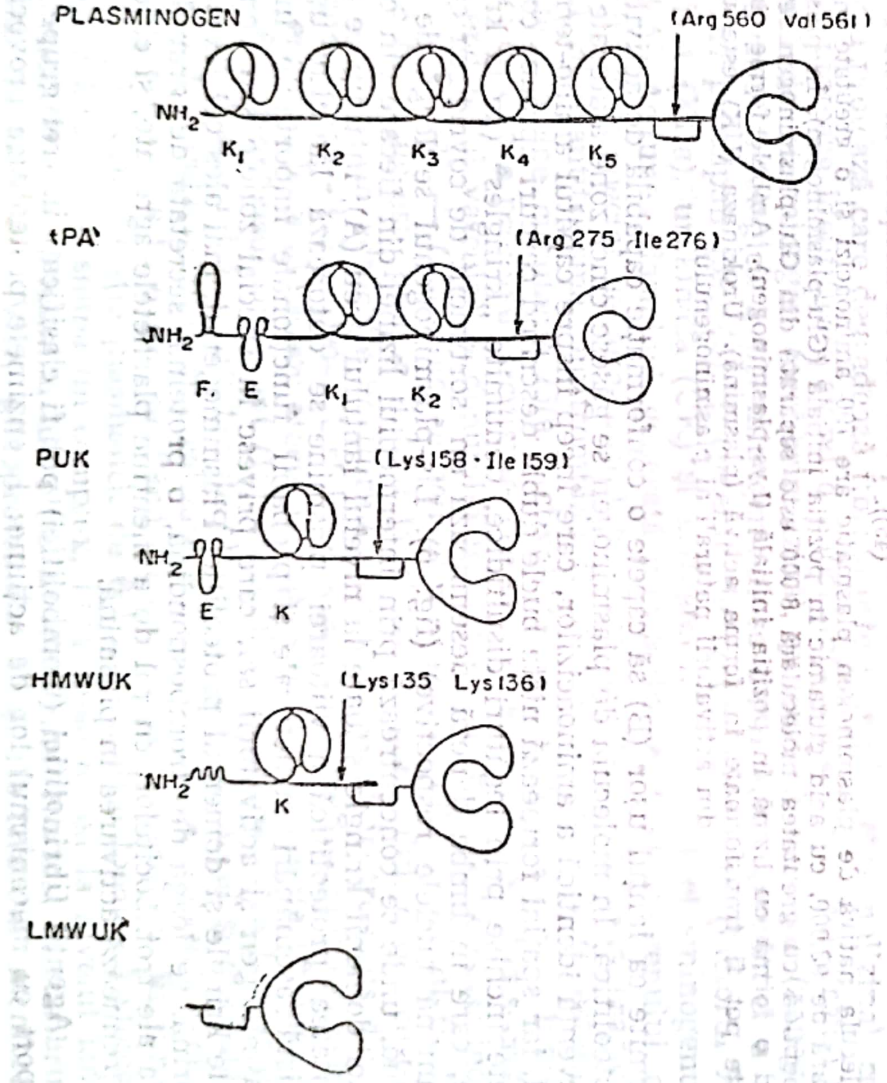


Fig. 6 — Asemănările structurale și funcționale dintre plasminogen și activatorii săi — schemă (după Handin R. I. și Loscalzo J. (45)).

Plasminogenul, activatorul tisular al plasminogenului (tPA), pro-urokinaza (PUK) și forma cu greutate moleculară mare a urokinazei (HMWUK) conțin domenii kringle (K), care sînt legate prin punți bisulfidice. tPA conține în plus o structură asemănătoare unui deget (F) spre capătul amino (NH_2), menținută tot printr-o punte bisulfidică. tPA și PUK conțin o a doua structură spațială (E). Regiunea în formă de litera C din dreapta reprezintă zona proteolitică activă din fiecare moleculă figurată. Domeniile K și F reprezintă locurile prin care fiecare moleculă interacționează cu fibrina, conferindu-le o „specificitate" pentru fibrină. Săgețile indică locurile unde moleculele respective sînt clivate de către enzimele proteolitice. Plasminogenul nu are activitate proteolitică (precursor). Clivarea lui între arginina 560 și valina 561 îl transformă într-o moleculă cu 2 lanțuri, plasmina, care poate acuma să lizeze fibrinogenul, fibrina și alte substraturi. tPA este sintetizat ca o peptidă cu un singur lanț cu activitate proteolitică, fiind capabil să activeze plasminogenul; el este transformat repede într-o formă cu două lanțuri, prin ruperea unei singure legături între arginina 275 și izoleucina 276, cu activitate proteolitică mai intensă. PUK nu are activitate proteolitică pînă cînd nu este transformată într-o formă cu 2 lanțuri prin clivarea moleculei între lizina 158 și leucina 159. Ambele forme circulante, HMWUK (UK cu greutate moleculară mare) și LMWUK (UK cu greutate moleculară mică), au activitate proteolitică. Deși scindarea moleculei între lizina 135 și lizina 136 elimină singurul domeniu K, ea nu modifică apreciabil activitatea biologică a UK.

Scanned with OKEN Scanner

direct liza fibrinei din trombus și a altor proteine (fibrinogenul, factorii plasmatici V și VIII), cele mai importante fiind plasmina și fibrinaza; 2. activatorii plasminogenului fără specificitate pentru fibrină, producînd concomitent fibrinogenoliză importantă: UK, streptokinaza (SK) și APSAC; 3. activatorii plasminogenului fibrinospecifici sau trombusspecifici, care induc o fibrinogenoliză sistemică redusă, t-PA și pro-UK.

Activatorii plasminogenului folosiți în tratamentul TEP își exercită efectul scindînd proteolitic molecula de plasminogen la nivelul legăturii dintre arginina 560 și valina 561 (70) (Fig. 7). Unii activatori, ca fragmen-

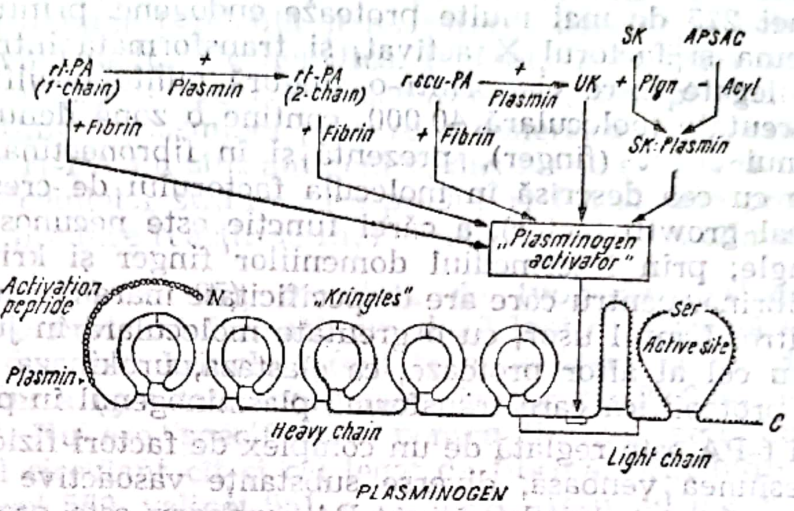


Fig. 7 — Locul comun unde își exercită acțiunea asupra plasminogenului diferiții lui activatori (după Marder și Sherry (70)).

Domeniile funcționale principale ale plasminogenului includ locurile prin care se leagă de fibrină — domeniile „kringle" — la nivelul lanțului greu și locul catalitic serină-histidină-arginină la nivelul lanțului ușor. Activarea plasminogenului în plasmină se produce prin clivarea legăturii dintre arginina-560 și valina-561, o reacție care desface molecula într-un lanț greu și altul ușor, permițînd ca lanțul ușor să capete o conformație capabilă de activitate proteolitică. Toți cei 6 activatori de plasminogen figurați clivează molecula de plasminogen în acest loc. Plasmina poate să cliveze peptida formată din 760 aminoacizi de la capătul NH_2 al plasminogenului, transformîndu-l din forma Glu-1 (acid glutamic) în forma Lys-77 (lizină), care este mai ușor clivabilă de activatori. Streptokinaza (SK) activează plasminogenul după ce formează un complex echimolecular (1 : 1), care duce la formarea unui centru enzimatic activ, capabil să activeze celelalte molecule de plasminogen. Dezacilarea APSAC se produce spontan și este urmată de activitate prelungită. Urokinaza (UK) activează direct plasminogenul. Ceilalți 3 activatori sînt fibrinospecifici.

tele de factor XIIa care se formează în primele faze ale coagulării, au un efect fibrinolitic redus și nu sînt utilizați în tratamentul TEP. De asemenea, biguanidele fenformin și metformin și steroizii anabolizanți etilestrenol și stanzilol, avînd efecte fibrinolitice reduse, nu au utilitate în tratamentul TEP.

Activatorul tisular al plasminogenului (t-PA) (39, 66) este o proteină conținînd 525 aminoacizi, cu o greutate moleculară în jur de 72 000, secretată în special de celulele endoteliale; el este prezent în plasma normală în cantități foarte mici (4±1,8 ng/ml). A putut fi studiat după ce gena care îl codifică (localizată în cromozomul 8) a fost identificată și s-a determinat acidul dezoxiribonucleic complementar (cDNA) codificant, care a fost înserat apoi prin inginerie genetică în culturi de celule heterologe, obținîndu-se cantitățile de t-PA recombinat (rt-PA) necesare atît cercetării cît și folosirii lui în clinică. t-PA este sintetizat în vivo ca polipeptidă cu un singur lanț (fig. 6) care este clivată proteolitic la nivelul argininei 275 de mai multe proteaze endogene, printre care plasmina, kalicreina și factorul X activat, și transformată într-o formă cu două lanțuri legate între ele printr-o singură punte bisulfidică. Lanțul greu, cu o greutate moleculară 40 000, conține o zonă denumită F, asemănătoare unui deget (finger), prezentă și în fibronectină, o zonă E, asemănătoare cu cea descrisă în molecula factorului de creștere epidermic (epidermal growth factor), a cărei funcție este necunoscută și două domenii kringle; prin intermediul domeniilor finger și kringle 2 t-PA se leagă de fibrină, pentru care are o specificitate mare și care-i triplează efectele in vitro. Lanțul ușor, cu o greutate moleculară în jur de 30 000, asemănător cu cel al altor proteaze, ca elastaza, urokinaza sau tripsina, conține zona proteolitică care transformă plasminogenul în plasmină.

Secreția t-PA este reglată de un complex de factori fizici și umorali, incluzînd presiunea venoasă, diverse substanțe vasoactive și trombina. Activarea plasminogenului de către t-PA endogen este probabil mecanismul principal prin care se recanalizează vasele obstruate de trombuși și se menține patența lor în condiții fiziologice. Există unele date care sugerează faptul că t-PA poate activa și plasminogenul legat de trombospondină, în afara celui legat de fibrină. t-PA mai formează complexe circulante cu inhibitorul primei componente a complementului (C_1) și cu alfa$_1$-antitripsina, a căror semnificație nu este clară, dar care probabil contribuie la activarea sistemului complementului. De asemenea, în raport cu concentrația plasminei generate și cu durata contactului, produce activarea plachetelor sau inhibiția și dezagregarea lor (la concentrații mari, dar farmacologic realizabile) (16, 67). În afară de aceasta, lizează fibronectina și în experiment animal i s-au descris proprietăți cardioprotectoare, independente de tromboliză.

Acțiunea t-PA este inhibată de mai mulți factori plasmatici, printre care și alfa$_2$-antiplasmina. În plasmă circulă un inhibitor specific al t-PA desemnat ca PAI-1, care a fost izolat din celulele endoteliale și din plachete (39). Majoritatea stimulilor care declanșează secreția de t-PA, în special trombina, stimulează concomitent și secreția de PAI-1 (66). Din placentă și din macrofage a mai fost izolat un alt inhibitor de t-PA, desemnat ca PAI-2, care inhibă în special forma cu două lanțuri. PAI-1 inactivează și UK (70).

Farmacocinetica preparatelor comerciale de rt-PA (Activase, Actilyse) diferă puțin în raport cu greutatea lor moleculară și cu predominanța formei cu lanț unic sau lanț dublu. Se crede că rt-PA cu un singur lanț este transformat repede in vivo în forma cu două lanțuri de către plasmină, pe suprafața fibrinei. Astfel alteplaza (nume generic pen-

Scanned with OKEN Scanner

tru forma de rt-PA cu greutatea moleculară variind între 63 000 şi 65 000) are în cazul formei predominant cu lanţ dublu (≥ 90%) un semitimp plasmatic iniţial în jur de 8 minute şi unul terminal între 48—50 minute, un spaţiu total de distribuţie între 28—48 litri şi un clearance plasmatic, mediat predominant de ficat, între 450—640 ml/minut; în cazul formei predominant (60—80%) cu un singur lanţ semitimpul plasmatic iniţial este în jur de 5 minute, cel terminal între 39 şi 53 minute, spaţiul de distribuţie între 27—40 litri şi clearance-ul plasmatic între 520—1 000 ml. Experimental scurtcircuitarea ficatului provoacă la iepurii cărora li s-a administrat rt-PA o prelungire marcată a semitimpului plasmatic, ceea ce impune prudenţă şi micşorarea dozelor la bolnavii trataţi cu rt-PA şi avînd disfuncţie hepatică. În fapt, în practică durata de acţiune a rt-PA depăşeşte pe cea a semitimpului său plasmatic terminal, deoarece semitimpul plasminei pe care o generează local este mai lung. Preparatele de rt-PA nu sînt antigenice, dar nu se ştie dacă unele resturi din conţinutul celulelor străine care produc rt-PA şi care probabil îl impurifică nu ar produce reacţii de intoleranţă la o a doua administrare.

Urokinaza (50, 39, 95), secretată de tubii renali şi de endoteliul vascular, este o protează formată din două lanţuri. Circulă sub o formă conţinînd un domeniu kringle (greutate moleculară în jur de 33 000) şi o alta fără acesta (greutate moleculară în jur de 22 000), ambele fiind active (fig. 6). Nu are specificitate pentru fibrină, activînd direct atît plasminogenul circulant cît şi cel legat de fibrină, prin hidrolizare tot la nivelul argininei 560, valinei 561, ca şi t-PA. Activînd plasminogenul circulant, induce fibrinoliză plasmatică cu o degradare mai importantă a fibrinogenului şi factorilor plasmatici V şi VIII decît în cazul fibrinoliticelor cu specificitate pentru fibrină. Semitimpul plasmatic este de circa 15 minute. Se excretă prin rinichi şi ficat. UK nu este antigenică; preparatele comerciale (Abbokinase, Actosolv, Rheotromb, Ukidan) se obţin fie din urina umană fie din culturi de celule renale umane.

Prourokinaza (39, 70, 82) este un precursor al UK cu o greutate moleculară în jur de 55 000, detectat în urină şi în plasmă, cu activitatea proteolitică minimă, care este transformată însă de plasmină în forma cu greutate moleculară mare a UK. Pro-UK are un singur domeniu kringle şi un domeniu E (fig. 6). Prin intermediul lizinei din domeniul kringle se leagă de fibrină, afinitatea ei pentru aceasta fiind însă mai mică decît a t-PA. Din cauza concentrării ei la nivelul fibrinei efectul pro-UK după transformarea în UK se exercită numai local, probabil prin activarea lisplasminogenului legat şi el de fibrină. Preparatul de pro-UK cu un singur lanţ obţinut prin metoda recombinării (rscu-PA) nu este antigenic, dar fiind obţinut prin inginerie genetică nu se ştie dacă nu devine antigenic în timp, datorită impurităţilor. Are un semitimp plasmatic iniţial de circa 7 minute.

Streptokinaza (26, 39, 50, 70, 95) este o proteină produsă de streptococii beta hemolitici din grupul C, avînd o greutate moleculară în jur de 48 000. Spre deosebire de UK, activarea plasminogenului de către SK nu se face direct, ci după formarea unui complex stoichiometric, echimolecular cu plasminogenul, prin care acesta capătă o conformaţie spaţială care îi conferă activitate proteolitică, scindînd plasminogenul liber (ne-

complexat) la nivelul legăturii arginină 560-valină 561 și transformîndu-l în plasmină. Complexul SK-plasminogen se transformă lent în complex SK-plasmină, care-și păstrează proprietățile de activator al plasminogenului liber. Cantitatea de plasmină generată depinde de cantitățile relative de SK și plasminogen din circulație. Cantitățile relativ mici de SK formează cantități relativ mici de complexe activatoare, care însă sînt capabile să transforme cantități mari de plasminogen liber (necomplexat) în plasmină. Cantitățile mari de SK formează complexe cu cantități mari de plasminogen, astfel încît pentru activare rămîne numai puțin plasminogen liber. Ca și UK, activînd plasminogenul circulant prin plasmina generată astfel, SK determină o degradare importantă a fibrinogenului și factorilor plasmatici V și VIII, activitatea fibrinolitică a plasmei fiind mai intensă chiar decît în cazul UK. De acest comportament al SK trebuie să se țină seama în conducerea tratamentului.

SK este antigenică și stimulează formarea de anticorpi neutralizanți. Acești anticorpi, produși în infecțiile streptococice, se găsesc la majoritatea adulților, variind între mai puțin de 5 unități și peste 400 unități/ml de plasmă. Infuzia de SK provoacă o creștere rapidă de tip anamnestic a titrului de anticorpi neutralizanți, astfel încît în 4—10 zile dozele uzitate devin inactive; acest fapt nu are importanță pentru tratamentul TEP, dar îi poate limita administrarea în cazul tratamentului TVP. Un tratament cu SK în ultimele 6 luni determină o creștere atît de marcată a titrului anticorpilor, încît face practic imposibil, respectiv ineficace, un nou tratament, iar o infecție streptococică prezentă poate necesita doze inițiale mai mari. Semitimpul plasmatic al SK care nu a fost neutralizată de anticorpi (semitimpul inițial este circa 20 minute) este de aproximativ 90 minute.

Complexul plasminogen-streptokinază acilat (APSAC) (39, 70, 76) este un compus de plasminogen uman cu SK, în care centrul activ sau catalitic al moleculei de plasminogen (porțiunea plasminică) a fost făcut inactiv prin acilare cu un derivat p-anisoil. Din cauză că centrul catalitic este inactiv dar domeniile kringle din plasminogenul din complex sînt libere, APSAC poate să circule fără să reacționeze cu inhibitorii plasminei sau cu plasminogenul liber, însă este capabil să se lege de fibrinogen și fibrină, după care deacilarea se produce spontan și rezultă o activitate proteolitică susținută. Din cauză că se fixează la nivelul trombusului, are acțiune prelungită și întreaga doză poate fi administrată într-o singură injecție i.v., APSAC are cel puțin teoretic cîteva avantaje potențiale, dar ca și SK este antigenică și degradează fibrinogenul mai mult decît agenții fibrinoselectivi.

Realizarea agenților trombolitici fibrinospecifici a dat multe speranțe pentru o acțiune trombolitică regională, pînă atunci posibilă doar chirurgical sau parțial prin administrarea locală prin cateter a trombolitice lor. În realitate însă agenții fibrinoselectivi sînt doar parțial selectivi, iar în doze farmacologice au invariabil efecte fibrinolitice sistemice mai mult sau mai puțin pronunțate (62, 94). În afară de aceasta, s-a constatat că sîngerările provocate se datoresc lizei unor trombuși hemostatici și numai rar inactivării factorilor de coagulare circulanți (66, 93); agenții fibrinospecifici, ca și cei neselectivi, nu pot face deosebirea între

un trombus hemostatic şi unul fără acest rol, respectiv un trombus venos sau o tromboembolie. Deşi fibrinospecificitatea este un factor important pentru gradul activităţii fibrinolitice sistemice, semitimpul plasmatic al agenţilor trombolitici are şi el influenţă. Activitatea fibrinolitică a plasmei este maximă cu SK şi APSAC, intermediară cu UK, moderată cu

Tabelul 8

Caracterele farmacologice şi clinice principale ale tromboliticelor utilizate în tratamentul tromboembliei pulmonare*

Caracteristici	SK	APSAC	UK	rscu-PA	rt-PA	
					cu 2 lanţuri	cu 1 lanţ
Semitimpul plasmatic iniţial (minute)	20	90—105	15	7	8	5
Selectivitatea pentru fibrină	1+	2+	2+	4+	4+	3+
Activitatea fibrinolitică plasmatică	4+	4+	3+	2+	2+	1+
Specificitatea pentru tromboembolus	0	0	0	0	0	0
Incidenţa reperfuziei arterei pulmonare obstruate în primele 6—24 ore (%)	60—70	?	60—70	?	80—90	85—95
Durata perfuziei	24 ore	2—5 minute	12—24 ore	3—4 ore	3—4 ore	3—4 ore
Complicaţiile hemoragice	4+	4+	4+	4+	4+	4+
Antigenicitate	da	da	nu	?	?	?
Reacţii alergice	prezente	prezente	absente	absente	absente	absente
Necesitatea administrării concomitente de heparină	nu	nu	nu	da	da	da

* Modificare după V. J. Marder şi S. Sherry (70).
SK=streptokinază; APSAC=complex activator plasminogen-streptokinază acilat; UK=urokinază; rscu-PA=pro-urokinază recombinată sub formă de complex activator din urokinază cu un singur lanţ; rt-PA=activator tisular recombinat de plasminogen; ?=necunoscut; 0=fără; 4+=cea mai mare sau cea mai frecventă.

rscu-PA şi forma cu două lanţuri a rt-PA şi cea mai mică cu forma cu un singur lanţ al rt-PA (tabelul 8) (66). Diferenţele farmacocinetice ale preparatelor, toleranţa bolnavilor şi severitatea situaţiei determină alegerea preparatului şi durata administrării lui, atît în TEP cît şi în celelalte circumstanţe în care tromboliza este indicată.

INDICAŢIILE TROMBOLIZEI ÎN TEP ŞI MODUL DE APLICARE

Actualmente tromboliza medicamentoasă în TEP este aplicată mai ales în caz de: 1) TEP masivă, adică o TEP care la un organism cu aparat cardiovascular şi plămîn prealabil indemne provoacă hipertensiune pulmonară acută şi elemente clinice şi paraclinice de cord pulmonar acut; 2) TEP submasivă dacă există temeri că trombusul nu va fi lizat şi s-ar putea dezvolta o hipertensiune pulmonară cronică; 3) TEP cu consecinţele uneia masive sau submasive la bolnavi cu afecţiuni cardio-pulmonare pre-

existente; 4) TEP repetitivă la bolnavii cu TEP recentă (pînă la o săptămînă) sub tratament corect cu heparină; și 5) TEP submasivă, moderată sau chiar mică în prezența unui trombus flotant într-o venă profundă proximală, situație cînd de fapt indicația este dată de caracterul flebotrombozei acute cu posibilitatea unor embolii recurente. Toate aceste situații trebuie documentate printr-una din metodele de explorare imagistică a vaselor arteriale pulmonare sau a venelor profunde. Cum de regulă, trece un interval de timp pînă se ia decizia de a folosi tromboliticele, aproape toți bolnavii suspectați de TEP primesc de la început heparină. Dacă se decide tromboliza cu SK, UK sau APSAC, substanțe care au activitate fibrinolitică plasmatică importantă, heparinoterapia trebuie întreruptă și este mai simplu și mai bine de administrat sulfat de protamină decît de așteptat epuizarea sau diminuarea efectului anticoagulant al heparinei. Toate manevrele terapeutice, inclusiv punctiile arteriale și venoase, trebuie să fie cît mai puțin traumatice, pentru a reduce pericolul de hemoragie. Din cauză că trombusul care provoacă TEP este aproape totdeauna proaspăt, deci ușor lizabil, durata tratamentului trombolitic în TEP nu depășește 24 ore.

Streptokinaza, care este cel mai ieftin agent trombolitic, este și cel mai frecvent utilizat. În aproape toate cazurile o primă doză de 250 000 UI administrată în infuzie venoasă în decurs de 30 minute este suficientă pentru a nu fi neutralizată de anticorpii preexistenți, după care timp de 24 ore se continuă administrarea a 100 000—150 000 UI pe oră (50). Controlul administrării se face cel mai ușor cu ajutorul timpului de trombină. Inițial se determină timpul de trombină la 2 ore de la debutul infuziei, cînd în mod optim trebuie să fie alungit de 4—5 ori față de cel de control dinaintea tratamentului. O alungire mai redusă sugerează prezența unui titru ridicat de anticorpi neutralizanți și principial este indicată practicarea unui test de rezistență la SK, cu adaptarea dozelor în funcție de acesta, dar dozele se pot dubla și în absența testului (39). Ulterior timpul de trombină se controlează la 4 ore interval. Dacă la 6 ore de la debutul infuziei alungirea timpului de trombină este mai mică de 2(3) ori față de cel de control dinaintea perfuziei, dozele trebuie micșorate cu 25—50% (exces de complexe plasminogen-SK), iar dacă alungirea este mai mare decît de 5 ori valoarea de control, dozele trebuie crescute (exces de plasminogen nelegat, activabil) (50). Efectul fibrinolitic poate fi verificat și prin determinarea produșilor de degradare ai fibrinei (care cresc), a testului de liză al euglobulinelor (al cărui timp se scurtează) sau a timpilor de protrombină sau de tromboplastină (care se alungesc). Oricare din aceste teste poate fi suficient dacă după 4—6 ore de la debutul infuziei a devenit anormal și nu există semne clinice de hemoragie (39). Există și scheme de administrare a SK în 12 ore sau chiar în timp mai scurt, dozele totale fiind aproximativ aceleași, dar mai ales în ultimul caz pericolul hemoragiilor este crescut, din care cauză schema nu se prea folosește. La 2 ore după terminarea perfuziei se începe administrarea heparinei intravenos.

Urokinaza se infuzează inițial în doză de 4 000—4 400 UI/Kgcorp în 10—15 minute, apoi în doză de 4 000—4 400 UI/Kgcorp/oră timp de 12—24 ore (39, 50). Controlul se face cel mai bine cu ajutorul timpului

de trombină care trebuie menținut alungit de 4—5 ori față de cel de control. O alungire de peste 5 ori necesită reducerea dozelor cu 25%, iar o alungire mai mică decît de 3 ori necesită creșterea lor (50). Imediat după terminarea tratamentului se începe administrarea de heparină i.v. Nefiind antigenică, UK poate fi folosită și în cazurile de intoleranță sau ineficacitate a SK.

Activatorul tisular al plasminogenului recombinat a fost încă relativ puțin folosit în tratamentul TEP. Dozele uzuale sînt de pînă la 100 mg (0,75—1 mg/Kgcorp) alteplază infuzate i.v. în 3—4 ore (66). Nu este necesar un control de laborator în timpul administrării rt-PA, ci doar supraveghere clinică. Dozele trebuie reduse la bolnavii cu perturbări ale funcției hepatice. Administrarea de heparină se face concomitent cu începerea infuziei de rt-PA.

Complexul plasminogen-streptokinază acilat se administrează în general în doză unică de 30 mg, care echivalează cu 1 milion UI de SK; se injectează i.v. în 2—5 minute (70). Nu se controlează statusul coagulabilității plasmei, dar este necesară o supraveghere clinică atentă și determinarea hematocritului. APSAC este antigenică din cauza SK. Nu s-a stabilit bine intervalul de timp după care se administrează heparină, dar avînd în vedere semitimpul inițial de circa 4 ori mai lung al APSAC decît cel al SK administrarea heparinei se face la cca 6—8 ore după injecția de APSAC; se poate folosi ca ghid timpul Howell (alungire de 2—2 1/2 ori față de normal).

Pro-UK (rscu-PA) este în curs de cercetare clinică.

Complicațiile principale ale tratamentului trombolitic sînt de natură hemoragică pentru toți agenții trombolitici și alergice pentru SK și APSAC; reacții febrile se pot produce la oricare din fibrinolitice.

Hemoragiile la locul punctiilor venoase sînt cvasi-constante și reprezintă mai degrabă semne de eficacitate a tratamentului decît complicații propriu-zise; alte hemoragii pot fi însă letale sau urmate de sechele definitive grave. Din cauza pericolului de hemoragie sînt necesare: o selecție strictă a bolnavilor, nedepășirea dozelor considerate optime, mai ales în cazul administrării lor în timp scurt, o supraveghere clinică atentă, eventual determinarea hematocritului de 2 ori pe zi și a timpului de trombină în cazul SK, UK și chiar al APSAC. Tromboliza induce o perturbare importantă a mecanismului hemostatic prin efecte combinate asupra componentelor sîngelui, asupra peretelui vascular și asupra trombusului hemostatic (Tabelul 9).

Cum s-a amintit, deși creșterea marcată a activității fibrinolitice a plasmei poate fi importantă în producerea sîngerărilor masive datorită degradării diverșilor factori ai coagulării, hemoragiile se produc mai ales prin liza trombușilor cu rol hemostatic și pot fi grave sau mortale în prezența unei activități fibrinolitice a plasmei numai ușor crescute. Defibrinarea (fibrinogenemie $<$ 50 mg/dl) este mai frecventă și mai importantă cu SK, APSAC și UK decît cu rt-PA și rscu-PA (70). Din această cauză selecția bolnavilor și utilizarea de metode terapeutice cît mai puțin traumatizante are o mare importanță. Utilizarea tromboliticelor este contraindicată în mod absolut sau relativ la bolnavii cu risc crescut de hemoragie (Tabelul 10).

Scanned with OKEN Scanner

Tabelul 9

Efectele activării plasminogenului asupra hemostazei*

Locul de acțiune	Mecanismul de acțiune	Efecte	
Sînge Proteine circulante	Scăderea factorilor V, VIII și I (fibrinogen); creșterea produșilor de degradare ai fibrinei și fibrinogenului	Coagulare îngreunată	Răspuns slab la lezarea vasului
Trombocite	Clivarea receptorilor pentru factorul von Willebrand (glicoproteina Ib) și fibrinogen (glicoproteinele IIb/IIIa)	Aderare și agregare trombocitară îngreunate	
Perete vascular Celule endoteliale	Clivarea glicoproteinelor de membrană	Aderarea trombocitelor de fibrină îngreunată	
Matrice	Degradarea proteinelor structurale	Adeziune diminuată a fibrinei și celulelor	
Trombus hemostatic Agregat plachetar	Clivarea trombospondinei, fibronectinei și fibrinogenului	Dezagregarea agregatului	Sîngerare la locul leziunilor vasculare preexistente
Fibrină	Fibrinoliză	Dezintegrarea trombusului hemostatic	

* După V. J. Marder și S. Sherry (70).

Sîngerările la locul punctiilor pot fi stăpînite prin compresie digitală urmată de aplicarea unui bandaj compresiv. O scădere moderată și lent progresivă a hematocritului se poate datora prelevării de sînge (pînă în jurul a 200 ml în primele stadii) pentru diverse determinări în cazul tratamentului cu SK sau UK (50). O scădere a hematocritului cu peste 10% sau chiar mai mică, dar produsă rapid, constituie semn de sîngerare. Hemoragiile serioase (scădere a hematocritului cu peste 10% sau necesitatea transfuzării a mai mult de 1 000 ml sînge) se întîlnesc astăzi la mai puțin de 10% din bolnavi (inițial ajungeau la 30% dintre aceștia) (89). Sîngerările retroperitoneale pot fi mortale deoarece se produc brusc, continuă cu un debit ridicat și sînt greu de diagnosticat. Hemoragiile cerebrale se produc actualmente la aproximativ 0,2% din bolnavi dacă se respectă selecția, nu se depășesc dozele considerate optime (efect litic sigur, risc hemoragic minim) și se elimină ceilalți factori iatrogeni de sîngerare (traumatisme importante, anticoagulante în cazul SK, UK și APSAC sau antiagregante plachetare) (74). Dacă hemoragia este importantă sau s-a produs intracerebral, intraspinal, intraocular sau într-un organ vital, tromboliza trebuie întreruptă imediat. Dacă pierderile de sînge sînt im-

Scanned with OKEN Scanner

Tabelul 10

Contraindicațiile principale ale tratamentului fibrinolitic în tromboembolia pulmonară (2, 50, 68, 99)

Vîrstă înaintată (peste 75 de ani)
Sarcina în primele 13 săptămîni și peripartal 10 zile
Diateze hemoragice de orice cauză, inclusiv medicamentoase
Sîngerări viscerale actuale sau în ultimele 30 de zile
Hemoragie cerebrală actuală sau în ultimele 3 luni, ictus cerebral de cauză neclară în ultimele 2 luni sau ictus cerebral nehemoragic în ultimele 14 zile
Ateroscleroză cerebrală difuză (lacunarism cerebral)
Anevrism cerebral prezent sau posibil (endocardită infecțioasă) sau malformații arterio-venoase cerebrale
Operații pe creier, măduva spinării sau ochi în ultimele 30 zile (pînă la 60 de zile după unele opinii)
Puncții rahidiene, arteriale, oculare sau în regiuni necompresibile în ultimele 10 zile
Meningită sau meningoencefalită
Masaj cardiac recent (în ultimele 10 zile)
Operații sau traumatisme importante în ultimele 10 zile
Puncții-biopsie (renale, hepatice) în ultimele 10 zile
Anevrism disecant
Injecții intramusculare în ultimele 5 zile
Sursă cardiacă posibilă de embolii sistemice (fibrilație atrială, endocardită, trombuși intracavitari detectați ecografic)
Ulcere gastroduodenale active
Colită ulceroasă
Pancreatită acută
Bronșiectazii infectate cu hemoptizii în antecedente
Tuberculoză pulmonară și renală active
Tumori cerebrale și malignoame viscerale cu potențial hemoragic
Hipertensiune arterială semnificativă (sistolică >200 mm Hg sau distolică >110 mm Hg) rezistentă la tratament
Diabet zaharat insulinodependent sever sau cu retinopatie (contraindicație relativă)
Urolitiază (contraindicație relativă)
Varice esofagiene (contraindicație relativă în absența diatezei hemoragice)
Reacții alergice la SK sau APSAC (numai pentru SK sau APSAC)

SK = streptokinază; APSAC = complex activator plasminogen-streptokinază acilat.

portante este necesară corectarea lor. Activitatea fibrinolitică crescută a plasmei poate fi diminuată sau normalizată prin transfuzii de plasmă proaspătă (conținînd fibrinogen și factorii V și VIII, toți inactivați proteolitic de plasmină) sau de crioprecipitat de plasmă (conținînd factorul VIII și fibrinogen). Dacă aceste măsuri nu sînt suficiente sau hemoragia este amenințătoare, fibrinoliza poate fi suprimată repede prin infuzia intravenoasă de acid epsilonaminocaproic în doze de 5 g în 30 de minute, apoi 1 g/oră pînă la oprirea hemoragiei (50), sau prin administrarea lentă intravenoasă de acid tranexamic în doza de 10 mg/K corp. Se pare că alungirea timpului de sîngerare este un factor predictiv de hemoragie importantă la bolnavii tratați cu rt-PA, plasmina generată în cantitate mare avînd efecte sistemice și perturbînd agregarea plachetară necesară hemostazei (66).

Reacțiile alergice la SK și APSAC survin la 10% din bolnavi, de obicei sub formă de prurit sau urticarie, dar la 1—2% din ei sînt de tip anafilactic și pot fi severe (70). În general ele pot fi neutralizate ușor cu adrenalină, corticosteroizi și antihistaminice.

Scanned with OKEN Scanner

Reacțiile febrile, datorită pirogenilor ce pot fi prezenți în orice preparat trombolitic, sînt relativ frecvente (în 25% din cazuri cu SK și în 10% cu UK) și pot fi diminuate, eventual prevenite, prin corticosteroizi (50).

Incidența TEP în cursul tratamentului cu trombolitice nu este mai mare decît cea din cursul tratamentului cu anticoagulante.

Rezultatele tratamentului trombolitic, apreciate prin prisma repermeabilizării precoce (24 ore) a arterei obstruate documentată angiografic și a reducerii defectelor de perfuzie obiectivate scintigrafic, sînt mult mai bune comparativ cu rezultatele tratamentului anticoagulant (2, 33, 71). Studiul clasic UPET (Urokinase Pulmonary Embolism Trial) (101) și cele cu rt-PA (9, 12, 42, 43, 89, 103) au adus rezultate demonstrative. Pe mai mult de 300 cazuri de embolii pulmonare masive tratamentul cu UK pentru 12—24 ore sau cu SK pentru 24 ore a fost mai eficace decît heparina în producerea rezoluției precoce a embolusului pulmonar (102), element esențial al prognosticului. După 24 ore de la începerea terapiei numai 4% din bolnavii tratați cu heparină au avut o liză moderată sau marcată a cheagului demonstrată angiografic, în comparație cu 60—70% din bolnavii tratați cu SK sau UK (102) și de peste 94% pentru cei tratați cu rt-PA (42). Liza semnificativă a embolismului pulmonar la peste 80% din bolnavii tratați cu rt-PA a fost obținută în 2—4 ore de la începerea terapiei (40), proporție care a crescut la 6 ore (42).

Superioritatea imediată a tratamentului trombolitic față de cel cu heparină a fost demonstrat de asemenea prin scintigrafie pulmonară și prin ameliorarea parametrilor hemodinamici, inclusiv a PAP și RVP totale (89, 90).

În studiul UPSET nu s-a constatat o diferență semnificativă a eficacității UK administrată pentru 12 sau 24 ore comparativ cu cea a SK pentru 24 ore (102). Rezultatele și ameliorările au fost mai evidente în EP masivă decît în embolismul submasiv (55, 86, 102). În primele observații riguroase utilizîndu-se ca mijloc de evaluare scintigrafia pulmonară efectuată la 2 săptămîni, 3 luni și 1 an după tratament, s-a constatat însă că superioritatea ameliorării reperfuziei prin terapie trombolitică, comparativ cu cea numai cu heparină a fost limitată la prima săptămînă; apoi diferența dintre rata lizei cheagului prin heparină și terapie trombolitică s-a șters, și nu au existat nici diferențe semnificative privind mortalitatea intraspitalicească (33, 101, 102). Aceste date sugerau că o terapie cu heparină de 7 zile realizează pînă la urmă un grad de liză a cheagului practic similară cu cea obținută în 12—24 ore de tratament trombolitic, cu mai puține inconveniente; numărul bolnavilor a fost însă relativ mic. Totuși dacă reperfuzia nu echivalează cu liza completă a trombusului proporția foarte ridicată de repermeabilizare precoce obținută cu rt-PA (9, 42, 103) și faptul că la un an volumul capilar pulmonar total era crescut semnificativ comparativ cu bolnavii tratați numai cu heparină (71) sugerează că hipertensiunea pulmonară cronică sechelară pare mult mai puțin probabilă după administrare de rt-PA decît heparina singură. În afară de aceasta, reperfuzia precoce în caz de TEP masiv poate salva viața bolnavului, fapt confirmat în studii mai recente (71).

Rezultatele tratamentului trombolitic sînt slabe sau nule dacă fluxul sanguin este suprimat în teritoriul afectat pe o întindere mare, respectiv

Scanned with OKEN Scanner

dacă embolusul este mare, dacă este mai vechi de o săptămînă, sau dacă temperatura este foarte ridicată sau foarte joasă. Pentru emboluşii mai vechi de o săptămînă tromboliza medicamentoasă poate fi augumentată printr-o perfuzie premergătoare de plasminogen uman (39). Sînt încă necesare studii clinice mai ample, dar probabil că indicaţiile tratamentului trombolitic se vor lărgi odată cu obţinerea unor preparate mai selective şi mai uşor maniabile.

ANTICOAGULANTELE

Anticoagulantele folosite în tratamentul TEP împiedică producerea trombozei secundare pulmonare şi mărirea gradului obstrucţiei, facilitînd astfel liza naturală a embolusului; ele previn în acelaşi timp extensia trombozei primare, diminuînd riscul de recidivă a emboliei. Deşi sînt mai puţin eficiente ca tromboliticele, au o aplicabilitate mai largă, sînt fără egal în profilaxia primară a TVP, sursa cea mai frecventă a TEP, şi sînt cele mai uşor maniabile în profilaxia TEP. În absenţa contraindicaţiilor, în tratamentul TEP anticoagulantele se folosesc de la început atunci cînd medicaţia trombolitică este contraindicată sau nu are indicaţii ferme şi totdeauna în continuarea tratamentului fibrinolitic. Actualmente în tratamentul TEP se folosesc 3 clase de anticoagulante: heparina, antivitaminele K şi ocazional enzimele cu acţiune defibrinantă din unele veninuri de şarpe.

Heparina este cel mai eficient şi mai utilizat anticoagulant şi constituie medicamentul indispensabil, piatra de temelie a tratamentului TEP. Aproape constant, în absenţa contraindicaţiilor, în caz de TEP sau suspiciune de TEP primul gest terapeutic constă în administrarea de heparină intravenos. Heparina naturală este din punct de vedere chimic un conglomerat eterogen de glicozaminoglicani sulfataţi, cu greutate moleculară între 75 000 şi 1 000 000, secretaţi mai ales de mastocite, dar prin preparare pentru uzul clinic se obţin numeroşi compuşi (peste 20) cu greutate moleculară între 3 000—35 000, dintre care cca 20% au efect anticoagulant (50, 95). Heparina din preparatele comerciale provine din intestinul de porc sau plămînul de bou. Este probabil că heparina se găseşte şi în celulele endoteliale (unde s-a pus în evidenţă heparan-sulfat), contribuind la reglarea coagulabilităţii locale — prin efectele antiplachetar, de eliberare a t-PA şi anticoagulant — şi la menţinerea fluidităţii sîngelui (45).

Heparina este un anticoagulant direct sau adevărat, deoarece efectul anticoagulant se manifestă atît *in vivo* cît şi *in vitro*. Heparina acţionează la niveluri diverse ale sistemului normal al coagulării. Cantităţi mici de heparină în combinaţie cu antitrombina III (cofactorul heparinic) pot inhiba tromboza inactivînd factorul X activat şi oprind conversiunea protrombinei în trombină. Cînd tromboza a fost declanşată, cantităţi mai mari de heparină pot inhiba coagularea prin inactivarea trombinei formate şi prin împiedicarea conversiunii fibrinogenului în fibrină. Totodată, prin inhibarea factorului stabilizator al fibrinei, ea împiedică formarea unui cheag de fibrină stabil. Ea împiedică de asemenea formarea

Scanned with OKEN Scanner

tromboplastinei și aglutinarea trombocitelor, previne formarea trombușilor și poate contribui la scăderea volumului trombușilor recent formați.

Efectul anticoagulant se exercită în cea mai mare parte prin legarea sa de antitrombina III (AT III), o alfa$_2$-globulină circulantă în concentrație de 0,2 mg/ml, care este inhibitorul natural al proteazelor active prin intermediul serinei (serin-proteaze) XIIa, XIa, Xa, IIa (trombina) și plasmina (39). Efectul inhibitor al AT III este slab, dar în prezența heparinei crește pînă la de 1 000 de ori în cazul trombinei (50). Se crede că acest fapt se petrece (după legarea de lizină din molecula de AT III) prin modificarea conformației AT III, care capătă o structură mai favorabilă pentru legătura (prin intermediul argininei) cu serin-proteazele amintite (39). AT III a fost considerată drept cofactorul heparinei, deși heparina are proprietăți inhibante asupra factorilor XIIa, XIa și IIa și în absența AT III (95). A mai fost identificat un alt cofactor circulant, deosebit de AT III, denumit cofactorul II, care inhibă mai ales activitatea trombinei (45). Activitatea anti-Xa a heparinei comerciale clasice este mai intensă decît cea anti-IIa, din care cauză efectul antitrombotic (anti-Xa) se obține cu doze mai mici decît cel anticoagulant (anti-IIa). Acest comportament explică eficacitatea dozelor mici de heparină în prevenirea TVP și necesitatea unor doze mai mari în tratamentul trombozelor constituite, în care cascada coagulării a fost amplificată prin activare dincolo de stadiul inițial Xa, iar trombina adsorbită de fibrină este mai greu neutralizabilă (50). Fracțiunile de heparină cu afinitate scăzută pentru AT III și care au cel mai adesea o greutate moleculară mică au un efect anticoagulant redus și unul antitrombotic ridicat (39), preparatele comerciale compuse din astfel de fracțiuni, de exemplu enoxaparina produsă prin depolimerizarea heparinei naturale în scopul maximalizării activității antitrombotice și minimalizării riscului hemoragic, fiind eficiente în prevenirea trombozelor venoase și în același timp ușor de manipulat (administrare subcutanată zilnică unică, fără necesitatea supravegherii statusului coagulării). Unele forme de heparină cu afinitate redusă pentru AT III, deci cu activitate anticoagulantă redusă sau nulă, au experimental efecte antiaterogene, inhibînd proliferarea celulelor musculare vasculare netede din culturi și prevenind proliferarea și migrarea celulelor musculare netede în pereții arteriali (11). Formele de heparină cu greutate moleculară mare și afinitate redusă pentru AT III, deci cu efect anticoagulant mic sau nul, au tendința să provoace aglutinare intravasculară a trombocitelor și tromboze paradoxale (39). Pe de altă parte, întrucît heparina este neutralizată de factorul 4 trombocitar, în trombopeniile sub 100 000/mm^3 sau în trombopatii această neutralizare scade și apare riscul ca doze chiar mici de heparină să se acumuleze pînă la pragul de inactivare al factorilor coagulării și să provoace hemoragii (45).

În administrare intravenoasă efectul anticoagulant al heparinei începe să se manifeste după 10 minute și este maximum după o oră. (98). Durata efectului este în funcție de doză și este pentru dozele uzuale în general de 3—4 ore (95). Semitimpul heparinei este în jur de 90 minute, dar s-au notat variații de la 30 la 360 minute (50). Heparina este neutralizată (desulfatată) parțial în ficat de heparinază și se elimină prin rinichi, semitimpul ei plasmatic fiind prelungit la bolnavii cu afecțiuni hepatice severe și la cei cu insuficiență renală, ca și la vîrstnici (95). De ase-

Scanned with OKEN Scanner

menea, semitimpul creşte cu mărirea dozelor, fiind de 1 oră cu 100 UI/Kgcorp (7 000 UI pentru un adult de 70 kg), de 2,5 ore cu 400 UI/Kgcorp (28 000 UI) şi de 5 ore cu 800 UI/Kgcorp (56 000 UI) (50). Semitimpul plasmatic al heparinei este mai scurt la bolnavii cu TEP decît la cei cu TVP (38). În administrare subcutanată efectul maxim se instalează la aproximativ 3 ore şi durează pînă la 10 ore sau mai mult la doze mai mari (98). Heparina nu se absoarbe prin mucoasa gastro-intestinală. Efectul anticoagulant este anulat imediat de sulfatul de protamină, care se leagă stoichiometric 1 : 1 de heparină, inactivînd-o (50).

Efectul anticoagulant eficace al heparinei necesită în condiţii experimentale concentraţii plasmatice de minimum 0,3—0,4 UI/ml, care determină o alungire de 2—3 ori a timpului de coagulare Lee-White normal, sau o alungire de $1^1/_2$—2 ori a timpului normal de coagulare a plasmei recalcificate (Howell) sau a timpului normal de tromboplastină activată parţial (50). Aceleaşi alungiri ale timpilor de control se folosesc şi în clinică drept indicatori ai unei hipocoagulabilităţi eficace, cu riscurile de hemoragie cele mai mici. Pentru efectul antitrombotic concentraţia plasmatică de heparină necesară este mai mică. Cu mărirea dozelor efectul anticoagulant creşte, dar creşte şi pericolul de hemoragie. Administrarea intravenoasă continuă permite obţinerea unei heparinemii constante şi efecte anticoagulante optime. Administrarea discontinuă a heparinei, intravenoasă sau subcutanată, deşi nu realizează o hipocoagulabilitate constantă, este eficace dacă spre sfîrşitul intervalului de administrare timpul Howell sau timpul de tromboplastină activată parţial rămîn alungiţi de $1^1/_2$ ori faţă de cei de control dinaintea administrării, dar pricolul de hemoragii este mai mare din cauza hipocoagulabilităţii mai mari în primele ore după administrarea unei noi doze (49 bis).

Schemele pentru o heparinizare optimă au fost stabilite empiric şi diferă în raport cu gravitatea TEP. În cazurile grave de TEP masivă, în absenţa tratamentului trombolitic, în primele zile sînt necesare doze mari, de cca 25±4 UI Kgcorp/oră (600±UI/Kgcorp/zi) sau chiar mai mari, în timp ce în TEP submasivă sau mică sau în suspiciunea de TEP dozele necesare sînt de numai 20±3 UI/Kgcorp/oră (480±72 UI/Kgcorp/zi) sau mai mici (4, 56).

Majoritatea preparatelor comerciale de heparină sînt săruri de sodiu sau de calciu. Acestea nu au diferenţe în potenţa lor *in vitro* sau în efectele lor *in vivo* asupra prevenirii trombozei sau producerii sîngerării. Totuşi, se pare că se obţin niveluri mai mari de heparină după administrarea subcutanată de heparină sodică decît de heparină calcică, deşi diferenţele nu par a avea o importanţă clinică sigură. Heparinatul de calciu în soluţie (Calciparine) are aceleaşi indicaţii şi contraindicaţii ca heparina sodică şi se foloseşte pe cale subcutanată profundă, fiola conţinînd de obicei 25 000 UI/ml; dozele administrate în general la 12 ore depind de alungirea constantelor de coagulare deja menţionate. În practică, cel puţin în TEP, se foloseşte în general heparina sodică.

În lipsa contraindicaţiilor, în TEP masivă, suspectată sau confirmată, se administrează i n t r a v e n o s pentru un adult de 70 kg un bolus de 10 000 UI heparină, urmat de o infuzie de cca 1 500 UI/oră (doza totală de 46 000 UI/24 ore), timp de cîteva zile în caz de confirmare a diagnosticului, menţinînd prin adaptarea debitului infuziei timpul Howell

Scanned with OKEN Scanner

sau timpul de tromboplastină activată parțial determinați la 4 ore interval la de 2—3 ori valorile de control (49 bis). În TEP submasivă, cu sau fără IP, sau în prezența unui trombus venos flotant fără embolie documentată bolusul administrat intravenos, în general de 10 000 UI heparină, este urmat de o perfuzie cu 1 000—1 200 UI/oră (doză totală de 26 000 UI—30 000 UI/24 ore) cîteva zile, menținînd timpii coagulării alungați de $1^1/_2$—2 ori față de valorile de control (49 bis). După primele 5—7 zile dozele de heparină se micșorează în medie la 15±3 UI/Kgcorp/oră (25 000/24 ore la un adult de 70 kg), care se mențin pînă se instalează efectul anticoagulantelor orale (4). Administrarea heparinei în tratamentul TEP în *mod discontinuu se face tot intravenos* și numai în cazuri de *excepție subcutanat*. Dozele zilnice sînt principial aceleași. Administrarea intravenoasă se face în prima zi și eventual încă cîteva zile la 4 ore, bolusul inițial fiind același, apoi la 6 ore interval, sub controlul timpilor coagulării înaintea administrării dozei următoare, care trebuie să fie alungiți de $1^1/_2$—2 ori în TEP masivă și $1^1/_2$ ori în TEP submasivă (56, 58). Heparinele cu activitate predominant antitrombotică nu se folosesc în tratamentul TEP, ci doar în profilaxia recidivelor (a se vedea „Tromboza venoasă profundă"). În cazurile rare de administrare subcutanată a heparinei în dozele necesare în tratamentul TEP, hematoamele la locul injecțiilor survin aproape cu regularitate, chiar cînd volumul vehiculului este mic, ca de exemplu la preparatul comercial de heparină calcică. Calciparine. În cursul tratamentului trebuie evitate injecțiile intramusculare și orice alte traumatisme susceptibile să provoace hemoragii extensive.

Înaintea administrării heparinei și a anticoagulantelor în general este necesară excluderea bolnavilor cu risc ridicat de sîngerare, în special cei cu diateze hemoragice, cu sîngerări actuale, ulcerații deschise, endocardită bacteriană, hipertensiune arterială severă necontrolabilă, hemoragie cerebrală recentă, infarct cerebral important, anevrism disecant, intervenții recente pe ochi, creier sau măduvă, iminență de avort, vîrstă înaintată și intoleranță la medicament. În unele cazuri, ca insuficiență hepatică sau renală severe, sau vîrstă înaintată dozele trebuie micșorate. Dacă tratamentul anticoagulant este contraindicat, ca de exemplu în sîngerările dintr-un ulcer gastroduodenal, și TEP a fost masivă sau submasivă, cel mai eficient mijloc de prevenire a recidivelor este întreruperea venei cave inferioare sau a venelor femurale.

Durata tratamentului anticoagulant este dictată nu atît de TEP în sine, cît de persistența riscului de recidivă, respectiv de TVP (a se vedea „Tromboza venoasă profundă"). Ea este de minimum 6 săptămîni, în general de 3 luni și numai rar de peste 6 luni (51). Liza completă a embolusului pulmonar sau recanalizarea arterei obstruate necesită un timp variabil — între cîteva săptămîni și 2—3 luni —, dar după prima lună nu par a mai fi influențate de tratamentul anticoagulant (53).

Complicația principală a tratamentului cu heparină și a anticoagulantelor în general este hemoragia. Hemoragiile mari se datoresc de obicei supradozării, unei leziuni traumatice într-o zonă vascularizată bogat sau ignorării unei afecțiuni cu risc de hemoragie ridicat, ca de exemplu un neoplasm colonic, vezical sau gastric. Sîngerările la locul injecțiilor sînt frecvente, dar benigne. Hemoragiile interne neexteriorizate, ca hematomul retroperitoneal, pot fi greu de diagnosticat; determinarea hema-

Scanned with OKEN Scanner

tocritului este în aceste cazuri foarte utilă. Dacă hemoragia nu este mare și s-a produs prin supradozare, întreruperea temporară a administrării heparinei poate fi suficientă, reluarea tratamentului făcîndu-se cu doze mai mici, după 2—3 ore, sub controlul mai frecvent al statusului coagulării. În caz de hemoragie masivă sau intracerebrală, intraoculară sau intraspinală administrarea heparinei se suprimă imediat și se administrează sulfat de protamină, din care 1 mg neutralizează imediat 100 UI heparină (1 mg) (95). Sulfatul de protamină se administrează lent intravenos (în 10—30 minute). Din cauză că semitimpul heparinei este în medie de 60—90 minute și că hemoragiile se produc de regulă la 1 oră de la administrarea ei intravenoasă (efectul anticoagulant maxim), în administrările intravenoase discontinui dozele de sulfat de protamină necesare în acel moment sînt mai mici cu aproape jumătate decît cele calculate în raport cu doza ultimă de heparină (la 2 ore doza necesară este de numai 25% din cea teoretică) (50). Excesul de sulfat de protamină are el însuși un efect anticoagulant (95). Sulfatul de protamină poate provoca hipotensiune arterială și reacții alergice, ocazional letale (50). Dacă pierderile de sînge sînt mari ele trebuie înlocuite.

Heparina provoacă trombocitopenie de gravitate variabilă, dar reversibilă odată cu suprimarea administrării ei, în proporții variind de la mai puțin de 2% pînă la peste 30% din cei tratați (83). Din această cauză numărătoarea trombocitelor ar trebui făcută zilnic în primele 10 zile de tratament. Mecanismul trombocitopeniei nu este probabil unic, iar formele ușoare, cele mai frecvente, nu se datorează unui mecanism imun. În schimb o formă de trombocitopenie severă, apărînd cam la a 10-a zi de la începutul tratamentului, este foarte probabil mediată imunologic, trombocitele avînd legate de ele IgG (50). Uneori o astfel de trombocitopenie, însoțită de o cantitate mare de IgG legate de trombocite, se însoțește de tromboze arteriale provocate prin aglutinarea trombocitelor (83). Astfel de complicații survin mai ales la vîrstnici, au o gravitate deosebită și mortalitate ridicată. Tromboza poate interesa arterele mari și arterele cutanate provocînd necroze ale pielii (63). Tratamentul trebuie întrerupt imediat. Efectul antiplachetar al heparinei este mai exprimat cu heparina obținută din plămînul de bou, care conține cantități mai mari de heparine cu afinitate mică pentru AT III și greutate moleculară mare (39); el este minim la heparinele cu greutate moleculară mică (enoxaparina) (105).

Hipersensibilitatea la heparină este rară și se poate manifesta ca rash cutanat, astm, urticarie, rinită sau febră și excepțional ca șoc anafilactic (50). Uneori hipersensibilitatea se produce numai la un tip de heparină (de bou sau de porc) și nu la celălalt (39). Ocazional hipersensibilitatea se manifestă numai la locul injecțiilor subcutanate sub formă de urticarie, care poate însă evolua necrotic (50). Necroze cutanate par mai frecvente dacă la heparină se asociază dihidroergotamină pentru profilaxia TVP (19).

În administrări prelungite — de altfel foarte rare —, în general de peste 6 luni, și în doze de peste 15 000 UI/zi heparina poate induce, printr-un mecanism necunoscut, osteoporoză însoțită de fracturi (50). În administrare intravenoasă continuă heparina poate produce după 4—8 zile, printr-un mecanism de asemenea necunoscut, o scădere a secreției de al-

Scanned with OKEN Scanner

dosteron, care poate provoca hiperpotasemie clinic semnificativă în unele situații (insuficiență renală, diabet zaharat sever) (81). Alte efecte secundare rare ale heparinoterapiei sînt alopecia tranzitorie, creșteri pasagere moderate ale transaminazelor serice și senzația de durere-arsură la nivelul picioarelor, însoțită de coloratia albăstrie a degetelor (50).

Rezultatele terapiei TEP cu heparină și cu anticoagulante în general pot fi judecate după aproape $^1/_2$ de secol de experiență. Studiile clasice ale lui Baritt și Jordan, și ale lui Zilliacus au arătat o mortalitate între 32% și 26% și o incidență aproape egală a recurențelor nonfatale la pacienții netratați cu heparină (58).

În condițiile unui tratament cu heparină i.v. în doze adecvate rata recurenței se situează între 2,5% și 5% și a deceselor sub 8—10% (38). Recurențele sînt mai frecvente dacă tratamentul anticoagulant cu heparină și apoi cu antivitamine K nu realizează o hipocoagulabilitate eficientă pentru o perioadă de timp de minimum 6 săptămîni (53).

Sub tratament cu heparină liza completă a embolusului pulmonar și regresia defectelor de perfuzie nu se realizează însă pe măsura speranțelor. După 2 săptămîni defectele de perfuzie se reduc cu numai 55%, iar după 4 luni — și probabil și definitiv — 53% din bolnavii cu TEP nu au embolusul complet lizat (50); totuși, HTP cronică tromboembolică constituie o excepție după tratamentul anticoagulant corect al episodului acut (39).

Antivitaminele K se folosesc în tratament cronic, pentru prevenirea recurențelor trombozelor venoase profunde și ale TEP, după tratamentul heparinic clasic și numai în cazuri de excepție (intoleranță la heparină plus imposibilitatea sau non-indicația de întrerupere a VCI) de la început sau înainte de efectuarea unui tratament heparinic complet. Avantajul principal, dacă nu singurul, este că pot fi administrate per os, de regulă în doză zilnică unică. Din cauză că instalarea efectului anticoagulant complet necesită cîteva zile, ele nu se folosesc ca primă medicație în TEP decît la cazurile de excepție amintite. Antivitaminele K utilizate în clinică aparțin la două clase de substanțe: derivații cumarinici și cei de indandionă, ultimii mai puțin folosiți din cauza toxicității mai mari.

Antivitaminele K sînt anticoagulanți indirecți (fără efect in vitro), care împiedică sinteza hepatică dependentă de vitamina K a formelor biologic active de factori II (protrombina), VII, IX și X (50). Concomitent ele împiedică și sinteza hepatică, dependentă tot de vitamina K, a formelor biologic active de proteine C și S, anticoagulante endogene (95). Toți acești factori sînt sintetizați ca precursori și, înainte de a fi liberați în circulație, devin biologic activi printr-o gama-carboxilare post ribozomică (dependentă de vitamina K) a resturilor de acid glutamic, care se transformă în acid digamacarboxiglutamic (50). Grupele gamacarboxil sînt necesare pentru legarea, prin intermediul calciului, a factorilor coagulării de fosfolipidele de membrană și deci pentru participarea lor la procesul coagulării (50). Antivitaminele K blochează carboxilarea inhibînd reductaza epoxidului vitaminei K și împiedică astfel regenerarea vitaminei KH_2 necesară carboxilării (50). Prezența factorilor coagulării deficienți în acid gamacarboxiglutamic încetinește in vitro activarea protrombinei în trombină (95).

Scanned with OKEN Scanner

Antivitaminele K se absorb complet în stomac și jejun, se leagă de proteinele plasmatice și numai un procent de 3% circulă liber în plasmă (50); sînt extrase de celulele hepatice, în care blochează epoxid-reductaza vitaminei K. Ele sînt inactivate de enzimele microzomice hepatice și eliminate prin intestin (circuit enterohepatic) sau rinichi (95). Semitipul plasmatic al diverselor antivitamine K diferă nu numai în raport cu formula lor chimică, variind de la numai $2^1/_2$ ore pentru etilbiscumacetat pînă la 160 ore pentru fenprocumon și ciclocumarol, dar și cu sensibilitatea individuală, care este foarte variabilă (pînă la de 5 ori), cu prezența unor afecțiuni hepatice sau renale, a unui hiper- sau hipometabolism general, cu administrarea concomitentă de substanțe care intervin direct sau indirect în metabolismul lor sau cu predominanța izomerilor optici D sau L în preparatul comercial respectiv (50). Toți derivații cumarinici sînt optic activi, iar preparatele comerciale sînt un amestec racemic de izomeri D și L, izomerii D avînd un semitimp mai lung (95).

Biodisponibilitatea antivitaminelor K este influențată de absorbția lor intestinală, fiind mai mică în caz de steatoree, de tranzit intestinal accelerat, de alte malabsorbții sau de administrare de antiacide, heptabarbitonă sau alte substanțe care le îngreunează absorbția, și mai exprimată în caz de absorbție accelerată (nortriptilină) (50). Efectul anticoagulant depinde în parte de cantitatea de vitamină K pe care o are organismul la dispoziție în momentul administrării, fiind mai redus cînd aceasta este crescută (alimente bogate în vitamina K) și mai intens cînd este diminuată (antibiotice care suprimă flora intestinală ce sintetizează vitamina K, hipermetabolism, aport alimentar redus, administrarea de colestiramină) (39, 50, 95). Efectul anticoagulant este influențat de o serie de medicamente care intervin în farmacocinetica antivitaminelor K (tabelul 11). Mecanismul prin care medicamentele pot interveni asupra antivitaminelor K poate fi variat (95, 98): a) prin deplasarea lor competitivă de pe albuminele plasmatice de care erau legate, crescînd fracția liberă plasmatică, deci cantitatea extrasă de hepatocite și augmentîndu-le efectul anticoagulant (unele sulfamide, chinidină, clofibrat, fenilbutazonă, salicilați); b) prin scăderea degradării hepatice, cu creșterea efectului anticoagulant (steroizi anabolizanți, disulfiram, alcoolism acut, cimetidină, fenilbutazonă); c) prin creșterea metabolismului hepatic, cu diminuarea efectului (barbiturice, glutetimid, alcoolism cronic, fenitoină, alopurinol, rifampicină, cloramfenicol, antihistaminice); d) prin eliminare renală crescută, cu diminuarea efectului anticoagulant (diuretice potente). Efectul antivitaminelor K este potențat de toate substanțele sau situațiile care a) diminuează sinteza factorilor coagulării (salicilați, boli hepatice); b) măresc consumul de vitamină K sau catabolismul factorilor coagulării dependenți de vitamina K (febră, hipertiroidie, septicemie, neoplasme întinse, d-tiroxina); c) scad albuminele plasmatice (boli hepatice sau unele boli renale) sau au efecte d) antiagregante plachetare (acidul acetilsalicilic, dipiridamol, sulfinpirazonă), e) anticoagulante directe (heparina) sau f) fibrinolitice (activatorii plasminogenului, enzime defibrinante) (39, 50, 95) (Tabelul 12). Substanțele care stimulează sinteza hepatică a factorilor coagulării, ca anticoncepționale orale, scad efectul antivitaminelor K (95). Antivitaminele K trec bariera feto-placentară, exercitîndu-și efectele și asupra fătului, ceea ce le face contraindicate în timpul sarcinii,

Tabelul 11

Interacţiunile medicamentoase principale care influenţează necesarul de antivitamine K prin efecte asupra absorbţiei, legării de proteinele plasmatice, metabolismului şi eliminării

Necesită reducerea dozelor	Necesită creşterea dozelor
Acid mefenamic Alopurinol Antibiotice cu efect intestinal (neomicină) Chinidină Cimetidină Clofibrat Cloramfenicol Cotrimaxozol (trimetoprim-sulfametoxazol) Dextrotiroxină Disulfiram Fenilbutazonă şi oxfenbutazonă Fenitoin Indometacin Metildopa Nortriptilină Salicilaţi Steroizi anabolizanţi Sulfafenazol Sulfafurazol Sulfinpirazonă Tolbutamid	Antacide Anticoncepţionale orale Antihistaminice Barbiturice Colestiramină Dicloralfenazonă Diuretice Glutetimid Griseofulvină Heptabarbitonă Rifampicină Vitamina K

Tabelul 12

Principalele situaţii care influenţează necesarul de antivitamine K

Necesită reducerea dozelor	Necesită creşterea dozelor
Ingestie redusă de alimente (postoperator, anorexie) Absorbţie redusă de vitamina K (steatoree, diaree, antibiotice cu efect asupra florei intestinale) Tratament anticoagulant, antiagregant plachetar sau fibrinolitic recent Afecţiuni hepatice Afecţiuni renale însoţite de hipoalbuminemie Uremie Malignoame întinse Septicemii Hipermetabolism (febră, hipertiroidism) Deficit ereditar în sinteza factorilor coagulării dependenţi de vitamina K Vîrsta înaintată	Ingestie crescută de vitamină K (ficat, conopidă, varză de Bruxelles, varză creaţă şi alte vegetale verzi ca salată verde, spanac, bame sau fasole verde) Hipometabolism (hipotiroidie) Rezistenţă ereditară la antivitaminele K

și trec și în lapte, dar în cantități nesemnificative pentru un sugar sănătos (50). Sensibilitatea la efectul antivitaminelor K crește odată cu vîrsta, metabolizarea lor hepatică și eliminarea renală scăzînd și odată cu aceasta crescînd semitimpul plasmatic; în plus, albuminele plasmatice sînt în general mai scăzute la vîrstnici, ceea ce duce la creșterea fracției libere a antivitaminelor K (95).

Momentul instalării efectului anticoagulant, gradul și durata lui depind direct de semitimpul plasmatic al preparatului respectiv, care, cum s-a menționat, este influențat de numeroși factori: de doza administrată, de semitimpul factorilor de coagulare dependenți de vitamina K sintetizați prealabil (factorul VII=6 ore, factorul IX=24 ore, factorul X=40 ore și factorul II=60—100 ore) și în unele situații de semitimpul plasmatic al proteinelor C (4—6 ore) și S (6—8 ore), sintetizate dependent tot de vitamina K (58). Obținerea efectului anticoagulant complet necesită în medie 3—4 zile. După suprimarea administrării antivitaminelor K, viteza de refacere a fiecărui factor al coagulării este în funcție de viteza sa de eliminare, respectiv de durata semitimpului său plasmatic. Factorul VII se elimină aproape concomitent cu proteinele C și S, astfel încît după 6—8 ore, cel puțin în cursul primei zile de tratament cu antivitamine K, se produce o stare de hipercoagulabilitate potențială, 3 din factorii coagulării dependenți de vitamina K fiind activi, în timp ce efectul anticoagulant al proteinelor C și S a devenit practic nul (58). Dozele mari de antivitamine K favorizează această hipercoagulabilitate inițială. Rezultă că dozele de „încărcare" mari de antivitamine K nu sînt indicate, deoarece, la cei cu deficiențe preexistente în sinteza de proteine C și/sau S, favorizează producerea de tromboze arteriale, în general cutanate (necroze cutanate și ale paniculului adipos) și că heparinoterapia, mai ales în cursul primelor două zile de tratament cu antivitamine K, este necesară și obligatorie.

Ca și în cazul heparinei, hipocoagulabilitatea optimă în TEP (eficace și cu riscurile cele mai mici de sîngerare) a fost stabilită empiric și se obține cînd timpul de protrombină determinat după metoda Quick (într-un singur timp) este alungit inițial de 2 ori, apoi de $1^1/_2$—2 ori față de cel de control dinaintea administrării antivitaminelor K (50). Timpul Quick nu detectează modificările factorului IX (Christams) și în principiu este posibil ca factorul IX să fie scăzut la valori periculos de mici, în timp ce alungirea timpului Quick să fie în limite terapeutice (50). Totuși, acest lucru este cu totul improbabil dacă alungirea nu depășește dublul martorului și în practică determinarea timpului Quick a rămas singura metodă de control care se folosește în mod curent (58). Trombotestul Owren, care este sensibil la toți cei 4 factori ai coagulării dependenți de vitamina K (II, VII, IX, X) și timpul de tromboplastină activată parțial, care nu este sensibil la modificările factorului VII, sînt mai laborioase, nu oferă avantaje certe și se folosesc rar (58). Sensibilitatea timpului Quick la scăderea factorilor II, VII și X este influențată apreciabil de calitatea, respectiv de proveniența tromboplastinei tisulare folosite (38). În clinică se folosesc tromboplastine din creier uman (cea mai sensibilă), creier de iepure și creier de bou, dar chiar tromboplastinele de aceeași origine au sensibilități diferite. Din acest motiv, pînă la realizarea unei standardizări internaționale, trebuie folosit ca ghid timpul Quick al bolnavului determinat înainte de începerea tratamentului cu antivitamine K. Sensibili-

Scanned with OKEN Scanner

tatea la scăderea factorilor II, VII și X nefiind identică, o aceeași alungire a timpului Quick necesită doze mai mari de antivitamine K dacă pentru determinarea lui se folosesc tromboplastine mai puțin sensibile decît dacă se folosesc tromboplastine mai sensibile (58); alungirea identică a timpului Quick corespunde unor scăderi mai mari ale factorilor de coagulare dependenți de vitamina K în primul caz, cu risc crescut de hemoragie, decît în al doilea.

S-au făcut încercări de standardizare a timpului Quick folosind așa numitul raport de normalizare internațional (INR=*i*nternational *n*ormalized *r*atio). INR reprezintă proporția alungirii timpului Quick normal care s-ar obține dacă s-ar folosi tromboplastina etalon OMS (din creier uman) (49). Fiecare laborator își poate standardiza timpul Quick propriu, folosind un factor de conversie denumit index de sensibilitate internă (ISI=*i*nternal *s*ensitivity *i*ndex), specific acelei tromboplastine (58). Se consideră adecvată o valoare INR între 2 și 3 (care cu tromboplastinele actuale din creier de iepure folosite în S.U.A. corespunde unor alungiri ale timpului Quick de 1,3—1,6 ori) (58). Determinarea concomitentă cu ajutorul curbelor de diluție a concentrației (activității) protrombinei, a cărei valoare terapeutică optimă între 15—30% corespunde unei alungiri a timpului Quick de 1,5—2 ori, deși larg răspîndită în unele țări, este inutilă și supusă erorilor și există tendința să nu se mai folosească (58). Heparina, prin efectul ei antitrombinic, alungește într-o oarecare măsură T. Quick (50). S-au încercat și alte metode de apreciere a activității antivitaminelor K; una dintre ele, încă în studiu, folosind anticorpi specifici pentru moleculele de protrombină biologic inactive, deficiente în acid digamacarboxiglutamic, s-a arătat ușor superioară timpului Quick, dar este mai laborioasă și mai puțin rapidă (32).

Din cauză că efectul complet al antivitaminelor K se obține numai după 3—4 zile, administrarea asociată a heparinei și a antivitaminelor K este necesară cel puțin 3—4 zile, de regulă cam o săptămînă după care heparina se va suprima. În general se preferă preparatele cu durată de acțiune intermediară sau nu prea scurtă, deoarece preparatele cu durata de acțiune scurtă, ca etilbiscumacetatul, necesită 3—4 prize în 24 ore, iar cele cu acțiune lungă, în caz de supradozare provoacă hemoragii mai greu de stăpînit. Dozele necesare pentru obținerea efectului dorit și menținerea lui variază cu preparatul ales (tabelul 13). Timpul Quick se determină înainte de administrarea antivitaminelor K, apoi la 3—4 zile, ulterior la 5—7 zile, 10 zile sau mai rar, pe toată durata tratamentului (de regulă minimum 6 săptămîni și rar peste 6 luni), în raport cu condițiile alimentare, morbide sau iatrogene (medicamentoase) menționate anterior și care influențează necesarul de antivitamine K. În 35—50% din cazuri timpul Quick se găsește la un moment dat în afara limitelor terapeutice (58). Variațiile mici în plus (alungiri ale timpului Quick pînă la $2^1/_2$ ori timpul de control) sînt frecvente și în general nu impun schimbarea imediată a dozelor, dar necesită o supraveghere clinică mai atentă și eventual controlul unei hematurii microscopice. Alungirile mai mici de 1,3 ori față de timpul de control necesită mărirea dozelor. Dacă este posibil se va renunța la administrarea concomitentă a medicamentelor care influențează notabil efectul anticoagulant al vitaminelor K și care le fac administrarea dificilă.

Scanned with OKEN Scanner

Contraindicaţiile tratamentului cu antivitamine K sînt asemănătoare cu cele ale tratamentului cu heparină. Din cauză că trec bariera fetoplacentară nu se vor administra în cursul primului trimestru al gravidităţii, deoarece pot provoca malformaţii la făt şi eventual favoriza hemoragii, dar pot fi administrate în cursul lactaţiei, cantitatea de antivitamine K ajunsă în lapte fiind fără efect la sugarul indemn (50). Deoarece tratamentul trebuie supravegheat cu atenţie, este necesară o colaborare bună a bolnavului. Întrucît majoritatea hemoragiilor importante sînt de origine traumatică, lipsa unei cooperări adecvate (alcoolici, bolnavi psihici) sau ocupaţiile cu risc de traumatism crescut constituie contraindicaţii ale tratamentului cu antivitamine K. Persoana sub tratament anticoagulant va evita orice fel de traumatism capabil să provoace hemoragii ameninţătoare. De asemenea, absenţa facilităţilor de laborator reprezintă o contraindicaţie de tratament.

Tabelul 13

Dozele uzuale, instalarea efectului şi durata de acţiune ale celor mai frecvent utilizate antivitamine K în tratamentul tromboemboliei pulmonare

Preparatul	Doza (mg)			Instalarea efectului (ore)	Durata de acţiune	
	Iniţială (de încărcare)	De întreţinere				
		Medie	Limite		Calitativ	Cantitativ (zile)
Acenocumarol (Trombostop, Sintrom)	8—12	3	2—6	24—48	scurtă	2
Ciclocumarol (Cumopyran)	150	25	12,5—50	36—48	lungă	12—14
Clorindion (Indalitan)	12—20	6	4—10	36—48	intermediară	4—5
Dicumarol (bihidroxicumarină)	200—300	75	25—120 (150)	48—72	intermediară	4—7
Etilbiscumacetat (Tromexan)	90—1 200	450	(150) 300—600 (900)	18—36	scurtă	1—2
Fenindionă (Hedulin, Danilone)	100—200 (250)	100	25—200	24—48	intermediară	2—4
Fenprocumon (Marcumar, Liquamar)	24	4	1—6	24—48	lungă	9—14
Warfarină (Coumadine)	15—30 (50)	7	3—10 (20)	18—36	intermediară	5—7

Ca şi în cazul heparinei, complicaţia principală o constituie hemoragia. Hemoragiile survin la 7—10% din bolnavii anticoagulaţi mai mult de 4 luni (56). Sîngerările în cazul hipocoagulabilităţii optime se datorează traumatismelor sau ignorării unei cauze potenţiale de hemoragie (ulcer gastroduodenal, diverticuli, calculoză renală, neoplasm colonic). În

caz de supradozare sîngerările pot fi spontane, mai ales hematurii, hematoame profunde sau sîngerări digestive. Sîngerările mortale, în majoritate intracerebrale, se produc în aproximativ 0,1% din cazuri (56). Există o relație netă a incidenței hemoragiilor cu gradul alungirilor timpului Quick: alungirile prin warfarină (acronim din *W*isconsin *A*lumni *R*esearch *F*oundation, plus sufixul derivat din cu*marină*) ale timpului Quick determinat cu tromboplastina din creier de iepure, mai mari de 2,5 ori, se însoțesc de o incidență de 4—8 ori mai mare a hemoragiilor decît dacă acesta este menținut în limitele terapeutice (1,5—2 ori), iar alungirile mai mici, între 1,2—1,5 ori, se însoțesc de o incidență a lor de 5 ori mai mică decît cele din zona terapeutică (58). De asemenea, incidența hemoragiilor este de 1,5 ori mai mare la bolnavii de peste 70 de ani, comparativ cu cei sub 60 de ani (56). Deoarece recurența TEP este în jurul a 2% atît cu alungiri ale timpului Quick de 1,5—2 ori cît și cele de 1,2—1,5 ori, după primele 2—3 săptămîni de tratament și în afara situațiilor speciale (de exemplu recurențe multiple de TEP), pare preferabilă utilizarea pentru tratamentul de întreținere a unor doze de antivitamine K care să realizeze o alungire a timpului Quick de numai 1,2—1,5 ori (58). Dacă hemoragia este masivă sau intracerebrală, intraspinală sau intraoculară, se administrează imediat plasmă proaspătă sau concentrate de factori: II, VII, IX și X, cu sau fără eritrocite, pentru normalizarea timpului Quick (50). Hemoragiile mai puțin importante sau alungirile potențial periculoase ale timpului Quick se pot trata cu vitamina K, în doze, variind cu gravitatea situației, între 10 mg sau chiar mai puțin și 100 mg și rareori mai mult în 24 ore (50). Dozele preventive se pot da subcutanat sau per os. Administrarea intravenoasă, într-un ritm nu mai rapid de 1 mg/minut, își exercită efectul anticoagulant în 3—4 ore, acesta devenind maxim la 6—12 ore (50). Injectarea intravenoasă, mai ales rapidă, de vitamina K_1 poate produce eritem cutanat, amețeli, tahicardie, hipotensiune arterială, transpirații profuze, dispnee și ocazional șoc (50). Dozele de peste 10 mg parenteral fac bolnavul refractar la dozele uzuale de antivitamine K timp de peste 2 săptămîni, astfel încît reluarea tratamentului este mai dificilă (58). Sîngerările ușoare sau alungirile marcate ale timpului Quick nu necesită cel mai adesea decît întreruperea temporară a tratamentului cu antivitamine K, în raport cu durata de acțiune a preparatului folosit, și reluarea administrării cu doze mai mici. Derivații de indandionă colorează urina în roșu și pot produce confuzia cu o hematurie (50).

Antivitaminele K pot provoca reacții de hipersensibilitate. Ele sînt mai frecvente cu derivații de indandionă, afectînd 1—3% din cei tratați și pot fi ocazional letale (rash, hepatită, leucopenie, diaree, insuficiență renală, șoc) (50). Din această cauză, există tendința să fie înlocuite cu derivații cumarinici, care sînt și mai puțin toxici. Reacțiile de intoleranță la derivații cumarinici sînt reprezentate mai ales de dermatită, de obicei sub formă de rash, dar uneori de necroze cutanate și subcutanate de origine probabil vasculitică, survenind între a 3-a și a 10-a zi de tratament, mai ales la femei obeze (50, 95); ele se deosebesc patogenetic de necrozele care survin în prima sau a 2-a zi de tratament, mai ales după doze inițiale mari și care sînt produse prin coagulare intravasculară la cei cu deficiențe latente în proteinele C sau S (10, 72). Necrozele cutanate vasculitice pot fi prevenite dacă administrarea antivitaminelor K

este suprimată în faza de eritem sau induraţie dureroasă (50). O patogenie neclară o are sindromul rar al degetelor de la picioare dureroase şi colorate albăstrui (50).

Administrate în primul trimestru de sarcină antivitaminele K cresc de 10 ori incidenţa malformaţiilor congenitale, dintre care chondrodysplasia punctata sau sindromul Conradi-Hunermann (aspect radiologic pătat al vertebrelor şi oaselor carpiene, ocazional asociat cu hipoplazie nazală) este cea mai caracteristică şi pare datorată diminuării conţinutului în acid gamacarboxiglutamic al osteocalcinei; sindromul a fost descris ocazional şi la gravidele care luau antivitamine K în trimestrele II şi III de sarcină (50). În ultima parte a trimestrului III de sarcină antivitaminele K pot provoca hemoragii fetale şi la nou-născut. Cum s-a amintit, alăptarea este permisă mamelor sub tratamentul cu antivitamine K.

Antivitaminele K sînt eficace în prevenirea atît a TEP în general, cît şi a formelor letale, care se reduc de 7—8 ori sub tratament profilactic (91). Sub 6 săptămîni de tratament TVP, TEP şi recidivele ei sînt mai frecvente. Frecvenţa recidivelor de TEP sub tratament diminuează în continuare pînă la 3 luni şi chiar pînă la 6 luni în unele cazuri (50). În situaţii de excepţie, în special în cazul bolilor ereditare cu potenţial trombogen, ca deficitul în AT III sau proteină C, profilaxia TVP şi a TEP ar trebui făcută indefinit (a se vedea „Tromboza venoasă profundă").

ENZIMELE DEFIBRINANTE

Enzimele defibrinante din unele veninuri de şarpe degradează fibrinogenul, produc astfel hipocoagulabilitate şi uşurează fibrinoliza, dar nu influenţează trombii formaţi. Experienţa cea mai bogată priveşte enzima ancrod (Arwin), extrasă din veninul viperei malaieziene Agkistrodon rhodostoma. Enzima desprinde din fibrinogen fibrinopeptida A, dar, spre deosebire de trombină, nu şi fibrinopeptida B şi nu activează factorul XIII; rezultă un polimer de fibrină mai lax, mai instabil şi mai uşor lizabil, precum şi o scădere a fibrinogenului circulant şi a vîscozităţii sîngelui (50). Ancrod a fost folosită mai ales în profilaxia şi tratamentul TVP şi mai puţin în tratamentul TEP. Indicaţia principală este necesitatea unei anticoagulări rapide în imposibilitatea de a administra heparină (reacţii de hipersensibilitate, trombocitopenie, tromboze paradoxale) sau de a întrerupe calea venoasă.

Preparatul se administrează intravenos în doză de 1 unitate/Kgcorp în decurs de 6 ore, sau subcutanat în doze de 210—280 unităţi (50). Fibrinogenemia scade la 50—100 mg/dl în 12 ore. În zilele următoare se administrează în medie 70 unităţi/zi subcutanat. Preparatul este antigenic şi bolnavul devine rezistent în 10—14 zile. După întreruperea administrării fibrinogenul revine la normal numai în aproximativ o săptămînă, deoarece 10% din efectul enzimei ancrod persistă mai multe zile (50). În caz de sîngerare sistemică importantă trebuie administrat ser antiveninos specific, cu efect rapid, şi de înlocuit fibrinogenul degradat. Sîngerările locale (puncţii venoase, plăgi recente) pot fi eventual tratate numai local. Reacţiile alergice beneficiază de corticosteroizi. Hemoragiile par mai puţin frecvente decît cu heparină, dar nu există studii suficiente asupra efectelor ancrod în tratamentul TEP.

Scanned with OKEN Scanner

În general primele 24 de ore sînt decisive pentru prognosticul imediat al TEP masive sau al echivalentelor ei. Adaptarea organismului la stress-ul hemodinamic acut poate fi ușurată sau chiar condiționată de un tratament suportiv, tratamentul de bază rămînînd cel anticoagulant și trombolitic. Mijloacele medicale ajutătoare vizează mai ales: 1) combaterea hipoxiei (oxigenoterapie prin mască sau pe sonda nazală cu un debit de cca 2—6 l/minut); 2) susținerea circulației (agenți inotrop pozitivi noi, ca dopamina sau dobutamina, amine vasopresoare, balon de contrapalpație intrapulmonar) (37); 3) calmarea durerii, care diminuînd amplitudinea respirației mărește hipoxia și favorizează staza și infecția (pentazocin, buprenorfină, opiacee în doze fracționate i.v., avînd la îndemînă ca antidot în caz de depresie respiratorie naloxon); 4) profilaxia infecțiilor pulmonare (bactericide); 5) tratamentul tulburărilor de ritm și de conducere amenințătoare; 6) combaterea tusei (codeină sau alte antitusive) sau a altor manifestări clinice supărătoare.

Miocardul hipoxic este sensibil la efectul aritmogen mai ales al digitalicelor. Dacă se produce un edem pulmonar acut, complicație rară, un venodilatator asociat sau nu cu un diuretic de tipul furosemidei administrat i.v. este în general eficace. Aminofilina i.v. sau betaagoniștii simpatici (selectivi sau neselectivi) în aerosoli dozați (fără acțiune sistemică) sînt eficace în caz de bronhospasm asociat. Vasodilatația arterială pulmonară medicamentoasă, teoretic utilă în HTP acută, nu poate fi folosită, nefiind selectivă; arteriodilatatoarele nu pot fi administrate în situațiile însoțite de hipotensiune arterială și în general cresc mai ales debitul ventricular stîng, supraîncărcînd volumic ventriculul drept. Utilizarea medicației antiplachetare asociată cu anticoagulante predispune la hemoragie. Revărsatele pleurale însoțind IP subpleurale nu necesită în general antiinflamatorii și nici evacuarea lor, nefiind abundente; dacă timpii de coagulare nu sînt alungiți peste 2—2,5 ori, puncționarea lor nu se complică cu sîngerări sau acestea sînt neînsemnate.

TRATAMENTUL CHIRURGICAL

Întreruperea căii venoase. Întreruperea căii venoase se practică pentru profilaxia TEP sau a recurențelor embolice în primul rînd la bolnavii cu TVP acută a axului iliofemural care nu pot fi anticoagulați de la început din cauza unei contraindicații absolute sau ulterior din cauza producerii unor sîngerări importante prin anticoagulante în doze terapeutice (cel mai adesea printr-o afecțiune potențial hemoragică ignorată). De asemenea, întreruperea căii venoase mai poate fi necesară: la bolnavii cu TEP recurentă de origine venoasă, sub tratament corect cu anticoagulante, mai ales dacă repercusiunile hemodinamice sînt severe; la bolnavii cu TEP masivă la care condițiile predispunînd la tromboze venoase iliofemurale profunde nu sînt reversibile; la bolnavii cu CP cronic embolic sau altă afecțiune cardiopulmonară la care o nouă TEP ar putea fi fatală; în principiu dacă embolusul venos este și septic. Uneori

Scanned with OKEN Scanner

întreruperea căii venoase se practică și la bolnavii cu TVP cărora li se efectuează o embolectomie pulmonară (44). Ca excepție, o întrerupere a căii venoase se poate practica la bolnavii cu TVP acută a membrelor inferioare pentru profilaxia unei embolii paradoxale, în prezența unui șunt dreapta—stînga cunoscut sau foarte probabil.

Întreruperea căii venoase poate fi completă sau incompletă, în ultimul caz împiedicînd numai trecerea unor emboluși mari. De obicei întreruperea se practică la nivelul venei cave inferioare (VCI) sub vărsarea venelor renale, (la nevoie, cu unele filtre și deasupra acesteia), și mai rar la nivelul axului femural. Ocluzia completă se face prin ligatură sau mai rar, prin plasarea în VCI a unui balon ocluziv detașabil tip Hunter, introdus transvenos la bolnavii critici care nu ar suporta o laparatomie. Întreruperea incompletă se face prin plicaturarea sau clamparea VCI sau prin plasarea în VCI a unor filtre. Majoritatea acestor intervenții se însoțesc de urmări nedorite, unele de complicații sau de necesitatea continuării tratamentului anticoagulant. Nu se cunoaște bine soarta dispozitivelor implantate nici momentul cînd ar trebui revizuite sau înlocuite, avînd în vedere faptul că sînt materiale în principiu cu durată de funcționalitate limitată.

Ligatura completă se practică mai ales la nivelul VCI, de obicei imediat sub venele renale, și necesită rahianestezie sau anestezie generală. Se pot ligatura numai venele femurale superficială sau somună, uni- sau chiar bilateral, sub anestezie locală, cu care ocazie se poate efectua și o trombectomie. Recurența TEP după acest tip de intervenții este de 5—10%, probabil din cauză că trombusul se găsește deja deasupra ligaturii (31). Ligatura VCI se poate însoți de scăderea acută a DC și este urmată de hipertensiune venoasă în amonte de ligatură, cu toate consecințele ei (a se vedea „Tromboza venei cave inferioare"). Ligatura completă a VCI a fost recomandată ca mijloc terapeutic de elecție în caz de embolus septic, celelalte mijloace de întrerupere a venei cave fiind ineficiente, întrucît emboluși septici sînt de regulă mici; dacă sursa emboliei septice la femei este în micul bazin trebuie ligaturate și venele ovariene stîngi, care se varsă în vena renală stîngă, fapt ce nu compromite sarcina (28). Totuși, ligatura VCI și a venelor ovariene stîngi apare, teoretic cel puțin, relativ puțin eficace, deoarece se dezvoltă repede o circulație colaterală prin care emboluși septici, mai ales din micul bazin, ajung ușor în inima dreaptă (39). Tratamentul tromboflebitelor septice cu antibiotice, anticoagulante și dacă este posibil prin eliminarea cu mijloace locale a sursei de embolie (incizie cu drenaj, eventual ligatura venei periferice) este probabil mai important și de regulă eficient. Ligatura VCI poate deveni necesară dacă un dispozitiv implantat în venă s-a deplasat și are poziție defectuoasă; ea se poate efectua (ca și ligatura venelor femurale) și pentru profilaxia emboliilor paradoxale, în care emboluși mici pot provoca leziuni grave, unele mortale, sau sechele invalidante definitive. Ligatura VCI imediat sub venele renale este grevată de o mortalitate de 2—5% la bolnavii cu cord indemn, de 20% la cei cu insuficiență cardiacă stîngă și de pînă la 50% la cei cu insuficiență cardiacă biventriculară (17).

Scanned with OKEN Scanner

Clamparea sau plicaturarea venei cave inferioare sub venele renale, deşi necesită şi ea o laparotomie, este mai puţin traumatizantă şi are urmări hemodinamice imediate şi la distanţă (hipertensiune venoasă) mai uşoare. Se poate recurge la dispozitive de clampare, ca cele de tipul Adams—De Weese, prin care lumenul venei este transformat în mai multe canale cu orificii de 4—5 mm ce realizează un filtru care nu permite trecerea cheagurilor mari (39). Tromboza secundară, mai ales în absenţa tratamentului anticoagulant, poate duce la întreruperea completă a fluxului venos la acel nivel şi poate fi sursă de TEP (17).

Plasarea de dispozitive cu rol de filtru în VCI se efectuează transvenos, prin venotomie, sub control angiografic şi în majoritatea cazurilor sub anestezie locală. Actualmente majoritatea chirurgilor preferă filtrele Kimray—Greenfield, confecţionate din oţel inoxidabil şi avînd formă conică, deoarece chiar colmatate în proporţie de 80% cu trombi îşi menţin o suprafaţă funcţională de 36% şi pot fi plasate la nevoie şi deasupra venelor renale (39). Filtrele de tipul amintit pot fi introduse transcutan atît prin vena jugulară internă cît şi prin vena femurală comună, au o permeabilitate prelungită, iar sechelele venoase produse de ele au o incidenţă mai mică decît cu celelalte dispozitive. Primul filtru folosit în clinică, filtrul Mobin—Uddin, sub formă de umbrelă, se introduce prin vena jugulară internă şi se poziţionează sub venele renale, dar se colmatează relativ repede în absenţa tratamentului anticoagulant (75): sechelele venoase produse ca urmare a inserţiei sale sînt mai frecvente, recurenţa TEP este în jur de 3%, cu o mortalitate de 0,8% (97) Ca orice filtru, şi filtrul Kimray—Greenfield se poate complica cu TEP (datorită extinderii trombusului pe suprafaţa sa proximală), care survin în 11,8% din cazuri şi sînt letale în 0,5% din ele (39); de asemenea, se poate deplasa distal şi se poate colmata complet în pînă la 50% din cazuri (97). Din cauză că filtrul poate fi plasat transcutan prin anestezie locală şi că nu suprimă, ci doar diminuează, întoarcerea venoasă, el poate fi utilizat la bolnavii în stare gravă, care nu ar suporta un alt procedeu de întrerupere a VCI.

Embolectomia pulmonară. Extragerea unui embolus din artera pulmonară poate fi realizată prin toracotomie (operaţia Trendelenburg) sau prin sucţiune cu ajutorul unui cateter introdus transvenos (29, 77). Deşi al doilea procedeu pare mult mai puţin traumatizant, mortalitatea în TEP acută rămîne la fel de ridicată, probabil datorită ocluziei adiţionale prin cateter a arterei pulmonare (39). Cu toate ameliorările aduse de utilizarea *by-pass*-ului cardiopulmonar, a angioscopului din fibre optice cu care se poate vizualiza precis starea arterelor pulmonare intraoperator (5, 78) sau a contrapulsaţiei pulmonare cu balon gonflabil în caz de insuficienţă cardiacă dreaptă persistentă (37), mortalitatea intraoperatorie este de 25% şi împreună cu cea postoperatorie ajunge în jurul a 50% (39). Faptul se datorează în mare măsură şocului cardiogen şi/sau insuficienţei cardiace drepte acute sub care sînt operaţi bolnavii, deprimării preexistente a funcţiei pulmonare şi cardiace, dar în parte şi dificultăţilor şi erorilor de diagnostic. Probabil că cei mai mulţi bolnavi care ar beneficia de embolectomie decedează înainte ca aceasta să poată fi efectuată, neexistînd decît rar echipe chirurgicale gata de a interveni imediat; este

Scanned with OKEN Scanner

posibil că o parte din supraviețuitorii după embolectomie ar fi supraviețuit și fără ea, numai cu tratament medical (27, 28).

Actualmente au indicație pentru embolectomie bolnavii în șoc cardiogen, cu emboluși pulmonari centrali documentați angiografic, care nu răspund la aminele vasopresoare și agenții inotrop pozitivi și la care tratamentul trombolitic este contraindicat sau nu a dat rezultate la 24 de ore după administrare (39). Bolnavii neșocați, chiar cu TEP masivă, nu au indicație operatorie imediată, ci indicație de tratament fibrinolitic sau anticoagulant, și aproape totdeauna supraviețuiesc perioadei acute dacă poate fi prevenită recurența TEP. Mulți chirurgi efectuează concomitent cu embolectomia pulmonară și întreruperea VCI (44).

Embolectomia operatorie pentru HTP cronică severă, dar încă reversibilă, cu cord pulmonar decompensat și cauzată de emboluși vechi care nu mai pot fi lizați în nici un fel, constituie o intervenție în prezent de excepție, dar care poate da rezultate deosebit de bune (14, 57).

STRATEGIA TRATAMENTULUI ÎN TEP

Alegerea mijloacelor optime de tratament în TEP depinde de mai mulți factori, cei mai importanți fiind mărimea prezumată a emboliei, repercusiunile hemodinamice și respiratorii ale TEP și prezența unor contraindicații a priori sau a posteriori pentru mijlocul terapeutic considerat optim în momentul respectiv.

Internarea într-o unitate coronariană sau în una de terapie intensivă generală reprezintă o necesitate urgentă.

Dacă TEP este numai suspectată și lipsesc elementele în favoarea unei TVP și dacă nu există contraindicații pentru anticoagulante în general sau pentru heparină în particular, cea mai bună soluție este aceea de a administra un bolus de heparină intravenos, urmat sau nu de continuarea administrării ei pînă la definitivarea diagnosticului. În prezența unor elemente sugerînd o TVP administrarea heparinei se va face în doze corespunzătoare acestei situații (a se vedea „Tromboza venoasă profundă"). Cînd diagnosticul de TEP acută este sigur, atitudinea terapeutică diferă în funcție de factorii menționați.

1) **Dacă TEP este masivă** sau are echivalentul acesteia, bolnavul are hipotensiune severă sau este în șoc cardiogen care nu răspunde la tratamentul suportiv, inclusiv amine vasopresoare și agenți inotrop pozitivi, și nu are contraindicații pentru tromboliză, se va recurge la terapia trombolitică. Dacă situația hemodinamică rămîne neschimbată sau se agravează sub fibrinolitice sau dacă de la început există contraindicație de tromboliză, este indicată embolectomia pulmonară, preferabil asociată cu întreruperea căii venoase, în general a VCI.

2) **În caz de TEP masivă** neînsoțită de șoc cardiogen sau insuficiență cardiacă dreaptă acută, în raport cu experiența medicului și în absența contraindicațiilor, se poate recurge fie la fibrinolitice, fie la heparină, urmărindu-se parametrii clinici și hemodinamici. Dacă apare ameliorare sub heparină, aceasta va fi continuată minimum 7 zile și va fi urmată de tratament cu anticoagulante pe cale orală; dacă însă nu apare nici o ameliorare sub heparină, se va încerca tromboliza.

Scanned with OKEN Scanner

3) **La bolnavii cu TEP care nu pot fi anticoagulaţi** eficace repede dintr-o cauză oarecare sau au contraindicaţii absolute pentru anticoagulare este indicată întreruperea căii venoase (de preferat a VCI). Întreruperea completă a căii venoase (embolie septică, embolie masivă necontrolată prin tratament corect, embolie paradoxală în antecedente sau posibilă) la bolnavii cu TEP în stare critică, care nu suportă o laparatomie, se va face cu metode cît mai netraumatizante (balon oclusiv detaşabil Hunter introdus transvenos în VCI, eventual numai ligatura venelor femurale). O metodă mai puţin traumatizantă o constituie întreruperea incompletă a căii venoase.

4) **Dacă TEP nu este masivă** şi consecinţele hemodinamice sînt medii şi tolerabile, se va administra de la început heparină minimum 7 zile, urmată de anticoagulante de tipul antivitamine K. Durata anticoagulării este dependentă de prezenţa factorilor de risc pentru retromboza venoasă şi este de minimum 6 săptămîni, cel mai bine de 3 luni, mai rar pînă la 6 luni şi numai ocazional indefinit.

Şi în caz de EP submasivă, dacă bolnavul nu suportă heparina şi aceasta nu poate fi înlocuită cu o enzimă defibrinantă sau există contraindicaţii pentru anticoagulare iar embolia are origine venoasă, se va recurge la întreruperea căii venoase.

5) **Tratamentul IP** este în mare parte similar cu al celorlalte forme de TEP; el este de principiu un tratament medical. Medicaţia anticoagulantă este esenţială, ca şi în celelalte forme de TEP, în special pentru prevenirea altor manifestări tromboembolice recurente care pot fi potenţial letale. Se începe cu heparină i.v. în perfuzie continuă sau i.v. intermitent la 4 ore, după schema clasică, pentru o perioadă medie de 7 zile. După 5 zile de la începerea heparinei se adaugă anticoagulante orale, cu care se continuă în medie 3 luni pentru accidentele tromboembolice izolate, fără condiţii de recurenţă, pînă la 6 luni sau chiar indefinit în unele forme TEP recurent (în special la cardiaci).

Tratamentul trombolitic nu este necesar în IP, cu excepţia situaţiei cînd este indicat pentru TVP extensivă.

Revărsatul pleural, de regulă în cantitate mică sau medie poate complica TEP cu IP, dar cel mai adesea singura medicaţie necesară este cea analgezică şi antitusivă. Puncţia pleurală diagnostică nu are contraindicaţie, dar ea trebuie făcută înainte de începerea heparinoterapiei sau cînd nivelurile acesteia sînt scăzute (de obicei cu 1 oră înainte de o nouă administrare).

În IP tratamentul antibiotic nu este indicat; el trebuie adăugat în caz de infarct septic sau excavat sau cînd sînt prezente elemente clinice care sugerează suprainfectarea. În special în urgenţă, situaţie în care adesea nu se poate face de la început diagnosticul diferenţial între IP şi pneumonia bacteriană, este de preferat să se aplice un tratament combinat pentru ambele eventualităţi, pînă la precizarea diagnosticului.

Hemoptizia complicînd IP nu constituie o contraindicaţie pentru tratament anticoagulant; cel mai adesea este în cantitate mică şi, deşi poate fi accentuată de tratament, rareori anticoagularea trebuie abandonată şi găsite alte metode pentru tratamentul embolismului pulmonar.

Scanned with OKEN Scanner

PROFILAXIA TEP

Profilaxia TEP de origine venoasă, cu excepția întreruperii căii venoase, se confundă cu tratamentul și prevenirea TVP, prezentate în capitolul respectiv (v. „Tromboza venoasă profundă"). Profilaxia TVP (tabelul 14) se bazează pe combaterea stazei venoase, a hipercoagulabilității sanguine și a leziunilor parietale în condițiile clinice cu risc crescut de TVP. Ea include mijloace medicamentoase și mecanice care se pot combina, potențîndu-și efectele protective.

Tabelul 14

Mijloacele principale pentru profilaxia trombozelor venoase profunde

A. *Combaterea stazei venoase*

1. Mobilizare precoce, mișcări active și/sau pasive
2. Drenaj gravitațional
3. Compresie externă
   a. Masaj manual
   b. Ciorapi elastici pentru compresie gradată
   c. Compresie pneumatică intermitentă
4. Stimulare electrică a mușchilor gambei, intraoperator
5. Substanțe venoconstrictoare: dihidroergotamina

B. *Scăderea coagulabilității sîngelui*

1. Anticoagulante
   a. Heparine
   b. Antivitamine K
2. Dextrani
3. Antiagregante plachetare: acid acetilsalicilic, dipiridamol, hidroxiclorochină, sulfinpirazonă, ticlopidină (efecte slabe sau nule administrate singure)
4. Activatori ai fibrinolizei (rar)
   a. Biguanide: fenformin, metformin
   b. Steroizi anabolizanți: etilestrenol, stanzilol

C. *Prevenirea leziunilor pereților venoși*

1. Intervenții chirurgicale cît mai puțin traumatizante
2. Cateterizări venoase profunde cît mai atraumatice și mai scurte, aseptice și fără injectarea de soluții iritante.

O întrerupere profilactică a venei cave inferioare în absența unei TEP actuale nu are indicație decît în cazuri de excepție, de exemplu cînd bolnavul care ar trebui operat are un risc foarte ridicat de flebotromboză, o afectare cardiopulmonară semnificativă sau a făcut o TEP de origine venoasă și nu poate fi anticoagulat, avînd contraindicație absolută.

Scanned with OKEN Scanner

BIBLIOGRAFIE SELECTIVĂ

1. ALDERSON P. O. — Herz, 1989, *14*, 102.
2. American College of Chest Physicians and the National Heart, Lung and Blood Institute National Conference on Antithrombotic Therapy — Arch. Intern. Med., 1986, *146*, 462.
3. APETREI E. — Ecocardiografie, Edit. Medicală, București, 1990, pag. 63, 81 și 251.
4. BEAVER B. L., YOUNG D., SATIANI B. — Arch. Surg., 1985, *120*, 436.
5. BECKMAN D., SOLMOS B., HERAD G., SIDERYS H. — Ann. Thorac. Surg., 1986, *41*, 563.
6. BELL W. R., SIMON T. L. — Am. Heart J., 1976, *92*, 700.
7. BELL W. R., SIMON T. L. — Am. Heart J., 1982, *103*, 239.
8. BENOTTI J. R. — Herz, 1989, *14*, 115.
9. BOUNAMEAUX H., VERMYLEN J., COLLEN D. — Ann. Intern. Med., 1985, *103*, 64.
10. BROEKMANS A. W., BERTINA R. M., LEOLIGER E. A. și colab. — Thromb. Haemost., 1983, *49*, 251.
11. CASTELLOT J. J., BEELER D. L., ROSENBERG R. D., KARNOVSKY M. J. — J. Cell. Physiol., 1984, 120, 315.
12. CHARBONNIER B., MEYET G., STERN M. și colab. — Herz, 1989, *14*, 157.
13. CHEELY R., McCARTNEY W. H., PERRY S. R. și colab. — Am. J. Med., 1981, *70*, 17.
14. CHITWOOD R. R. jr., LYERLY H. K., SABISTON D. C. jr. — Ann. Surg., 1985, *201*, 11.
15. COLANTONIO D., CASALE R., ABRUZO B. P. și colab. — Am. J. Cardiol., 1989, *64*, 403.
16. COLLER B. S. — N. Engl. J. Med., 1990, *322*, 33.
17. CRANE C. — Progr. Cardiovasc. Dis., 1975, *17*, 329.
18. CROFTON J., DOUGLAS A. — Respiratory Diseases, Blackwell Scientific Publications, Oxford, 1981.
19. CUNNINGHAM M., de TORRENTE A., EKOE J. M. și colab. — Br. J. Surg., 1984, *71*, 829.
20. CURRIE R. B. — Pulmonary Embolism. În „Respiratory Failure" (red. Kirby R. R., Taylor R. W.), Year Book Medical Publishers, Chicago, 1986, pag. 335.
21. DALEN J. E., ALPERT J. S. — Progr. Cardiovasc. Dis., 1975, *17*, 259.
22. D'ALONZO G. E., BOWERS J. S., De HART P. — Am. Rev. Resp. Dis., 1983, *128*, 170.
23. DEXTER L., ALPERT J. S., DALEN J. E. — Pulmonary Embolism. Infarction and Acute Cor Pulmonare. In „The Heart" (red. Hurst J. W.), ed. a V-a, McGraw-Hill Book Company, New York, 1982, pag. 1227.
24. DOBKIN J., REICHEL J. — Cardiol. Clinics, 1987, *5*, 577.
25. DROUET L. — Presse Méd., 1989, *18*, 656.
26. EISENBERG P. R., SHERMAN L. A., JAFFE A. S. — J. Am. Coll. cardiol., 1987, *10*, 527.
27. EISENMANN B., THIRANOS J. C., PETIT H. și colab. — Herz, 1989, *14*, 172.

27 bis. ERDMAN W. A., JAYSON H. T., REDMAN H. C. și colab. — Radiology, 1990, 174, 425.

28. ETIEVENT J. P., VIGNERON M., CEMENT F. și colab. — Angéiol., 1986, *39*, 73.
29. FEITELBERG S. P., KAHN S. E., KOTLER M. N. și colab. — Am. Heart J., 1987, *113*, 819.
30. FREIMAN D. G., SUYEMOTO J., WESSLER S. — N. Engl. J. Med., 1965, *273*, 1278.
31. FREMONT P., SIMONI G. — Angéiol., 1986, *39*, 5.

Scanned with OKEN Scanner

CAPITOLUL XLII

EMBOLIA PULMONARĂ NONTROMBOTICĂ

L. GHERASIM, V. PARVU

Embolusul care obstruează un vas arterial sau numai capilarul pulmonar poate fi constituit din material nontrombotic. În raport cu gradul obstrucției mecanice, cu rapiditatea instalării acesteia și cu compoziția embolusului, embolia poate fi asimptomatică sau poate să provoace moarte aproape imediat. Unele embolii pulmonare nontrombotice sînt rare, dar altele, în special emboliile grăsoase ce survin după fracturi traumatice, sînt mai frecvente decît tromboemboliile. Dacă embolusul este infectat, embolia devine septică.

1. EMBOLIA GRĂSOASĂ (4, 7, 9)

În embolia grăsoasă, capilarele pulmonare, arteriolele sau chiar ramuri mai mari din arterele pulmonare sînt obstruate de globule de grăsime.

Etiologie. Proveniența picăturilor de grăsime este variată, grăsimile putînd fi endogene sau exogene. Cauza cea mai frecventă o constituie fracturile cominutive ale oaselor lungi și ale bazinului din cursul accidentelor de circulație rutieră, dar embolii grăsoase se pot produce și după sternotomia mediană din chirurgia cardiacă sau după operații ortopedice; în toate aceste situații, grăsimea provine din măduva osoasă, fragmentele de țesut grăsos pătrunzînd în venulele ce prezintă soluții de continuitate. O altă cauză relativ frecventă o reprezintă traumatismele, închise sau deschise, ale părților moi conținînd țesut adipos abundent, mai ales la obezi, în această grupă fiind incluse și arsurile și intervențiile chirurgicale reparatoare (de ex., pentru crearea de anastomoze limfatice în limfedem) sau cele estetice (excizii de țesut adipos); fragmente din grăsimea de depozit pătrunse în venele sistemice sînt vehiculate pînă în circulația pulmonară. Emboliile grăsoase după masajul cardiac extern se datorează, probabil, traumatismului părților moi și, posibil, și fracturilor costale. Embolii grăsoase pulmonare se mai pot pro-

duce în cursul naşterii, în unele intoxicaţii cu substanţe liposolubile, în cursul folosirii oxigenatoarelor cu pompă sau a simulării zborurilor la mare înălţime. Embolii cu grăsime endogenă s-au mai descris în alcoolism, în încărcarea grasă a ficatului, în cursul crizelor hemolitice din anemia drepanocitară (siclemie) sau după transfuzii de sînge numeroase. În unele din aceste situaţii mecanismul formării emboluşilor grăsoşi este neclar.

Emboliile pulmonare cu substanţe grăsoase de origine exogenă se produc constant în cursul limfografiei cu substanţă de contrast uleioasă, dacă nu există o întrerupere completă a căilor limfatice, rareori în cursul histerosalpingografiilor sau mielografiilor cu substanţă de contrast uleioasă sau, accidental, în cursul unor injectări intravenoase din greşeală de substanţe medicamentoase uleioase.

Patogenia şi, în parte, fiziopatologia emboliei grăsoase endogene nu sînt suficient de bine cunoscute şi tulburările sînt mai complicate decît simpla ocluzie mecanică a capilarelor sau arteriolelor pulmonare de către picăturile de grăsime. Nu se ştie, de exemplu, de ce bolnavii operaţi pe şold pentru protezare, care au cvasi constant emboluşi grăşoşi microscopici în vena femurală, nu dezvoltă fenomene clinice de embolie pulmonară sau de ce numai la 2% din bolnavii cu fracturi ale bazinului sau ale oaselor lungi ale membrelor inferioare (de gravitate egală) apare sindromul clinic al embolismului pulmonar, în timp ce la 50% dintre ei se întîlnesc hipoxemie arterială şi trombocitopenie asimptomatice, expresie a emboliilor pulmonare. Există date care sugerează că bolnavii la care apare sindromul clinic al embolismului grăsos posttraumatic au caractere constituţionale diferite de ceilalţi traumatizaţi cu acelaş grad de traumatism. Cel mai adesea cei predispuşi au tulburări de glicoreglare de tip diabetic sau un diabet zaharat dovedit, o creştere a betalipoproteinelor plasmatice, o tendinţă crescută la agregare a plachetelor sau o tulburare de reglare neurohumorală în răspunsul, respectiv în adaptarea la un test de efort. Este probabil că la cei predispuşi există o deficienţă în mecanismul normal de emulsionare a grăsimilor plasmatice, insuficienţa acestuia permiţînd formarea de globule mai mari de grăsime, cu proprietăţi de emboluşi. Creşterea reactivă a enzimelor lipolitice duce la creşterea concentraţiei de acizi graşi liberi, care devin astfel toxici celulari. La nivelul vaselor pulmonare, unde concentraţia lor este de regulă cea mai crescută din cauza sechestrării globulelor grăsoase, provoacă leziuni endoteliale, însoţite de creşterea permeabilităţii capilare şi extravazarea de hematii. Acest fapt poate explica edemul pulmonar şi hemoptiziile care pot apărea în emboliile grăsoase pulmonare. Picăturile de grăsime favorizează aderarea trombocitelor la suprafaţa lor, ceea ce poate explica trombocitopenia prezentă în jumătate din cazuri. Creşterea acizilor graşi liberi poate provoca hipocalcemie, prin fixarea calciului circulant.

Ca urmare a lipolizei, globulele de grăsime sechestrate în circulaţia pulmonară se micşorează şi pot pătrunde în circulaţia sistemică, emboli-zînd cele mai variate organe. În unele situaţii, ca, de exemplu, în alcoolism şi alte intoxicaţii, picăturile de grăsime din circulaţia sistemică pot să se formeze în parte local, ca urmare a scăderii capacităţii organismului de a emulsiona grăsimile. Embolizarea vaselor coronare poate

provoca insuficiență coronariană acută cu insuficiență contractilă și aritmii letale, cea a vaselor renale insuficiență renală și, eventual, lipurie, cea a arterelor și capilarelor hepatice disfuncție hepatică cu icter, cea a vaselor cerebrale insuficiență circulatorie cerebrală acută, iar cea a vaselor cutanate peteșii. Hemoragia intrapulmonară masivă poate provoca anemie, însoțită de trombocitopenie marcată și sîngerări difuze, iar acizii grași liberi din circulația sistemică pot induce hemoliză. Anemia poate fi de asemenea urmarea sîngerării datorate traumatismului care a provocat și embolia grăsoasă. În unele cazuri la tabloul clinic complex se asociază un șoc traumatic.

Morfopatologic pot exista hemoragii intrapulmonare masive și edem interstițial și intraalveolar. În interstițiul pulmonar se găsesc infiltrate cu macrofage și mononucleare, iar capilarele sau vasele arteriale conțin globule de grăsime de mărimi variabile, care le obstruează; uneori în caz de proveniență a grăsimilor din măduva osoasă, se poate găsi în capilarele pulmonare țesut mieloid. Vasele afectate au endoteliul alterat ceea ce permite formarea de trombuși, în special din trombocite și fibrină. Leziunile vasculare sistemice au aceleași caracteristici.

Tablou clinic și paraclinic. Manifestările clinice ale emboliei grăsoase posttraumatice apar după un interval de latență, în general cuprins între 6 ore și 3—4 zile. Manifestările majore includ insuficiența respiratorie, afectarea cerebrală și peteșiile, iar cele minore mai importante constau în febră, tahicardie, modificări retiniene detectabile la examenul fundului de ochi, modificări renale, icter, anemie, trombocitopenie și accelerarea vitezei de sedimentare a eritrocitelor. Bolnavii pot să prezinte numai o parte din aceste manifestări, dar diagnosticul este sigur dacă se asociază o manifestare majoră cu cel puțin patru manifestări minore, în prezența hipoxemiei arteriale și a identificării globulelor de grăsime în plasmă.

Cele mai multe din manifestările clinice ale emboliei grăsoase se datorează embolizării vaselor pulmonare și cerebrale. Bolnavul este tahicardic (pînă la aproximativ 140 bătăi/minut), tahipneic (30—40 respirații/minut) și febril (pînă la peste 39°C), cianotic, poate avea o expectorație abundentă seroasă, serohemoragică sau net hemoptoică, prezintă peteșii, mai ales în axile, pe gît, în regiunea superioară a toracelui și la nivelul conjunctivelor și al retinei, are cefalee și este neliniștit și iritabil; cu progresia tulburărilor cerebrale, care pot apărea concomitent cu manifestările respiratorii sau le pot urma, survin dezorientare, delir, convulsii, stupoare și comă. Se poate instala oligurie pînă la anurie și uneori o stare de șoc, încă de la început. De asemenea, se poate dezvolta un sindrom de coagulare intravasculară diseminată. Tabloul clinic de CP acut este mai puțin frecvent în embolia grăsoasă decît în TEP sau în embolia gazoasă.

La examenul radiologic al plămînilor, care poate fi normal, ca urmare a edemului interstițial sau intraalveolar există, de obicei, infiltrate bilaterale, difuze sau izolate, imprecis delimitate, mai ales în zonele bazale sau perihilar, sau opacități lineare radiind din hiluri. Modificările radiologice retrocedează, de regulă, complet, dar ca excepție poate persista indefinit o imagine de miliară.

Globulele de grăsime pot fi puse uneori în evidență în vasele retiniene la examenul fundului de ochi, în spută sau în urină, în ultimele două circumstanțe diagnosticul de embolie grăsoasă fiind foarte sugestiv, dar nu absolut sigur. Picăturile de grăsime pot fi detectate în capilarele cutanate prin biopsie din peteșii. Globulele de grăsime pot fi puse în evidență în sîngele venos cu ajutorul tehnicii prin criostat sau, mai bine, prin tehnica filtrării serului printr-un filtru cu porii de 8 microni. Activitățile lipazei și tributirinazei serice sînt de regulă crescute, iar calciul seric poate fi scăzut. Hipoxemia arterială este constantă și în general sub 60 mm Hg PaO_2 la cei cu manifestări clinice. Ea este frecventă și în cazul limfografiei cu substanță de contrast uleioasă, dar nu are, de regulă, expresie clinica decît la bolnavii cu afecțiuni cardiorespiratorii preexistente.

Forme clinice. În general se descriu trei sindroame severe provocate de embolia grăsoasă endogenă). 1) *Sindromul hiperacut* este dominat de embolizarea masivă a vaselor cerebrale și coronare, moartea producîndu-se repede după debutul clinic. 2) În *sindromul clasic* domină fenomenele de insuficiență respiratorie, dar hipoxemia arterială poate fi corectată dacă bolnavul inspiră un aer cu o concentrație de oxigen de 40%; se asociază trombocitopenie ușoară sau moderată și anomalii ușoare ale activității factorilor plasmatici ai coagulării. 3) În *sindromul plămînului de șoc sau de detresă respiratorie al adultului* edemul pulmonar interstițial face ca hipoxemia arterială să necesite pentru corecție o concentrație de oxigen în aerul inspirat de peste 60%; se asociază, de regulă, coagulare intravasculară diseminată, cu trombocitopenie marcată, concentrații plasmatice scăzute de factori ai coagulării (I, II, V, VIII) consumați în formarea trombilor, creșterea produșilor de degradare ai fibrinei și hemoragii secundare.

Prognosticul depinde de numeroși factori, cei mai importanți fiind masivitatea emboliei, afecțiunea care a determinat embolia și starea organismului dinaintea producerii emboliei. În sindromul plămînului de șoc al adultului datorat emboliei grăsoase, prognosticul este însă mult mai bun decît în cazul altor etiologii, mortalitatea fiind de numai 8%, comparativ cu aproximativ 50% în majoritatea celorlalte etiologii.

Tratamentul emboliei grăsoase este nespecific. Cel mai important obiectiv este corectarea hipoxemiei arteriale. Dacă pentru aceasta este necesară o concentrație de oxigen în aerul inspirat de peste 50%, este preferabil ca bolnavul să fie intubat. Recurgînd la tehnica presiunii teleexpiratorii pozitive (PTEP), se poate găsi valoarea PTEP la care corectarea hipoxemiei arteriale se obține cu concentrațiile de oxigen cele mai mici, evitînd, astfel, necesitatea de a inspira oxigen pur sau în concentrații mari, cu efecte toxice asupra epiteliului bronșic și a alveolelor. În cazuri speciale poate fi necesară asistarea circulației. Administrarea precoce de corticosteroizi în doze masive (30 mg metilprednisolon/Kgcorp i.v. la 8 ore interval) la bolnavii cu risc mare de embolie grăsoasă, pare capabilă să prevină hipoxemia arterială severă, anomaliile testelor de coagulare și trombocitopenia. Efectele celorlalte mijloace terapeutice folosite, ca administrarea de heparină sau de dextrani cu greutate mole-

culară mică (în scop antiagregant), de alcool etilic i.v., de diverşi detergenţi sau recurgerea la hipotermie (în scopul de a micşora leziunile tisulare) sînt nesigure, iar heparina, care stimulează activitatea lipolitică intrapulmonară, ar putea chiar agrava situaţia prin intermediul creşterii concentraţiei acizilor graşi liberi.

2. EMBOLIA GAZOASĂ (2—5, 8)

La adultul normal, pentru a deveni simptomatică embolia gazoasă pulmonară necesită pătrunderea în timp scurt a cel puţin 100 cm^3 de gaz într-o venă sistemică (10). În cazul pătrunderii lente, gazul se elimină prin capilarul pulmonar, fără a produce simptome. Cantităţile letale de gaz variază între 5 ml/Kgcorp şi 15 ml/Kgcorp, în funcţie de mai mulţi factori, cei mai importanţi fiind rapiditatea pătrunderii aerului, poziţia, statusul pulmonar şi cardiac şi vîrsta bolnavului (10).

Etiologie. Patogenie. Aproape totdeauna embolia gazoasă este constituită din aer atmosferic pătruns într-o venă sistemică printr-o soluţie de continuitate sau din aerul dizolvat în sînge, care devine mai puţin solubil în cazul scăderii presiunii la care s-a dizolvat şi se expansionează. Ca o excepţie, embolia gazoasă se poate produce prin alt gaz, ca în cazul gangrenei gazoase.

Bulele de gaz obstruează capilarele şi arteriolele sau arterele pulmonare, compromiţînd hematoza şi inducînd hipoxemie arterială şi HTP, agravate de instalarea reflexului alveolo-arteriolar von Euler-Liljestrand. Comportamentul fiziopatologic este asemănător cu cel din tromboembolia pulmonară. Este probabil că bulele de gaz nu pot străbate capilarul pulmonar şi astfel nu ajung în circulaţia sistemică. O embolie gazoasă sistemică asociată uneia pulmonare presupune un scurtcircuit dreapta-stînga (embolie paradoxală), pătrunderea concomitentă a aerului în circulaţiile pulmonară şi sistemică (plăgi şi traumatisme toraco-pulmonare) sau formarea concomitentă a bulelor de gaz în cele două circulaţii (decompresiune) (10). Ocazional, aerul pătruns rapid şi în cantitate mare într-o venă sistemică este sechestrat în ventriculul drept, compromiţîndu-i funcţia.

Aerul poate pătrunde într-o venă sistemică în mod natural, ca în cursul naşterii, mai ales în caz de placenta praevia sau post partum, pătrunderea lui fiind favorizată de poziţia genupectorală sau în cazul deschiderii accidentale printr-un traumatism al unei vene sistemice mari (în general la baza gîtului). Cel mai adesea însă, pătrunderea aerului se datorează unui act medical licit sau ilicit (tentativă de avort). Se pot produce embolii gazoase pulmonare în cursul instituirilor de pneumotorax, pneumoperitoneu sau pneumoretroperitoneu, a irigaţiilor sinusurilor nazale (după puncţionare), a irigaţiilor uterine, a insuflaţiilor vaginale şi tubare, a unui chiuretaj uterin, a unei puncţii biopsii pulmonare oarbe transtoracice, a intervenţiilor chirurgicale pe creier, gît sau torace (prin aspiraţia aerului într-o venă mare deschisă şi necolabată), a injecţiilor şi infuziilor intravenoase, din neglijenţă sau prin defectarea aparaturii, sau a introducerii de corpi străini intrauterin, mai ales în scop abortiv.

Scanned with OKEN Scanner

Degajarea de bule de gaz formate din aerul dizolvat în sînge și țesuturi se poate produce în cursul decompresiunilor rapide în cazul bolii chesonierilor, a ascensiunilor repezi ale scafandrilor autonomi profesioniști sau sportivi, a ascensiunilor foarte rapide ale piloților avioanelor de vînătoare (nepresurizate) sau, mai rar, a accidentelor de zbor însoțite de depresurizarea cabinelor la avioane de linie zburînd la înălțimi foarte mari. În toate aceste situații bulele de aer obstruează atît vasele pulmonare cît și cele sistemice, la care se adaugă compresia lor de către bulele de gaz formate în lichidele extravasculare (6). De regulă, pentru a produce manifestări clinice, scăderea rapidă a presiunii trebuie să depășească 50—55% din presiunea inițială (1). Astfel, în cazul scafandrilor autonomi sau scufundătorilor (căutători de perle) adîncimea critică de la care se produc aproape constant emboliile gazoase, dacă ascensiunea este rapidă și expunerea la suprapresiune suficient de lungă, este de cca. 30 m, presiunea suportată de aceștia fiind aici de 4 atmosfere. Emboliile gazoase nu se produc dacă descensiunea se face în camere etanșe și rigide (submarine). În cazul ascensiunilor rapide (în cîteva minute) a avioanelor de luptă care nu sînt presurizate, pînă la înălțimi de 10 000 m sau mai mult, scăderea presiunii atmosferice poate depăși 60% din cea inițială. Sub 10 000 m embolia gazoasă este rară, chiar dacă decompresiunea se face foarte rapid (4 000 m/minut). O situație asemănătoare se poate produce în cazul depresurizării accidentale a cabinelor avioanelor de linie zburînd la înălțimi de peste 10 000 m (cabinele sînt presurizate sub 760 mm Hg, dar, de regulă, nu sub 560 mm Hg).

Bulele de gaz sînt formate mai ales din azot, al cărui volum în lichidele și țesuturile organismului este de cîteva ori mai mare decît al oxigenului și dublu decît al bioxidului de carbon. În afară de aceasta, capacitatea de difuziune a azotului este mai mică, eliminarea lui prin plămîni fiind mai lentă. Azotul este de 5 ori mai solubil în grăsimi decît în apă, în timp ce solubilitatea oxigenului este practic aceeași. Din această cauză, efectele decompresiei rapide sînt mai exprimate la obezi și se produc la diferențe de presiuni mai mici. În patogeneza tulburărilor din cursul decompresiei rapide, mai ales la presiuni subatmosferice, intervine și expansiunea volumului gazelor conținute în cavitățile corpului, în special în plămîni și tractul gastrointestinal (decompresiune „explozivă"). Se pot produce rupturi ale plămînilor cu pneumotorax, embolii gazoase și emfizem mediastinal, diafragmul ajunge în poziție expiratorie extremă, iar hematoza se deteriorează și mai mult. În cazul decompresiilor de la presiuni supraatmosferice, decompresiunea „explozivă" se produce numai la nivelul plămînilor și numai dacă scafandrii autonomi inspirînd aer comprimat, cunoscuți în literatura anglosaxonă sub denumirea de scafandri scuba (acronim de la *s*elf *c*ontained *u*nderwater *b*reathing *a*pparatus, respectiv aparat autonom pentru respirație subacvatică) uită să-l expulzeze din plămîni prin expirație forțată înaintea ascensiunii spre suprafață.

Tablou clinic. Embolia gazoasă pulmonară prin pătrunderea aerului într-o venă sistemică debutează acut, cu dispnee, agitație, tuse neproductivă, insuficiență cardiacă dreaptă acută, pînă la șoc cardiogen. Hipoxemia arterială de grade variabile este constantă. Dacă aerul este se-

chestrat în ventriculul drept se poate ausculta deasupra regiunii precordiale un zgomot hidroaeric ca cel produs de o barbotare sau de o moară de apă, datorat impactului dintre sînge și aer la fiecare revoluție cardiacă. Aerul poate fi detectat radiologic sub forma de bule cu contrast dublu, în cîmpurile pulmonare sau intracardiac, sau ecocardiografic. În cazul emboliilor gazoase sistemice concomitente din cursul decompresiunilor rapide, manifestările pulmonare sînt precedate de dureri articulare (blends) și erupții cutanate de tip urticarian; se asociază manifestări neurologice și cerebrale (confuzie, vertij, deficite vizuale, cefalee, pareze, convulsii, pînă la comă), coronariene (angină pectorală, pînă la infarct miocardic) și de șoc hipovolemic însoțit de o coagulopatie de consum. Bulele de gaz pot fi uneori vizualizate la examenul fundului de ochi.

Tratamentul are 3 obiective principale: eliminarea cît mai rapidă a gazelor sechestrate, susținerea respirației și circulației și îndepărtarea cauzei care a produs embolia. Dacă gazul este sechestrat numai în circulația pulmonară și inima dreaptă, bolnavul trebuie așezat în poziție declivă cu capul jos și bazinul ridicat, și culcat pe partea stîngă; în acest fel aerul este deplasat din camera de expulsie a VD spre vîrful acestuia și în porțiunea anterolaterală a AD, de unde, eventual, poate fi aspirat cu ajutorul unui cateter sau chiar prin puncția transtoracică a VD. În tot acest timp, și la nevoie și mai tîrziu, bolnavul trebuie să respire oxigen pur, eventual sub presiune (hiperbar) și, dacă este necesar, să fie intubat și asistat ventilator. Masajul cardiac extern s-a dovedit eficace în cazul emboliilor gazoase mari produse în cursul operațiilor pe creier și gît. În cazuri extrem de grave se poate recurge la hibernație, prin care leziunile tisulare diminuează, iar gazul se dizolvă mai repede în plasmă. În cazul emboliei gazoase prin decompresie rapidă, bolnavul trebuie recomprimat și decomprimat apoi lent (la început cu cel mult 50% din presiunea inițială). Urmările decompresiunii rapide pot fi prevenite sau atenuate dacă pilotul sau scufundătorul respiră cîteva ore înaintea zborului sau respectiv a descensiunii oxigen pur sau un amestec de oxigen și heliu (oxigen 21%, heliu 79%), pentru a elimina azotul dizolvat în sînge și țesuturi.

3. EMBOLIA AMNIOTICĂ (4, 10)

Etiologie. Patogenie. Lichidul amniotic poate pătrunde în circulația venoasă sistemică prin sinusurile venoase utero-placentare sau prin venele endocervicale. Procesul are loc mai ales în cursul travaliului și al expulziei fătului sau imediat după, placenta nefiind încă expulzată, dar uneori se produce și în afara perioadei peripartale, în cursul unor contracții uterine violente sau a tentativelor de avort. Embolia amniotică nu este frecventă, în unele statistici fiind notată doar odată la 80 000 nașteri, dar gravitatea ei este mare, mortalitatea depășind 80%. Cauzele favorizante cele mai importante sînt: travaliul prelungit, însoțit de contracții uterine puternice și numeroase (prezentații defavorabile, feți mari, placenta praevia), ruptura uterină, separarea prematură a placentei, decesul intrauterin al fătului, multiparitatea, vîrsta înaintată (peste 40 ani) a parturientei, folosirea medicației ocitocice, injecțiile intraamniotice de

Scanned with OKEN Scanner

soluții concentrate de sare sau glucoză (pentru declanșarea travaliului), și prezența de meconiu în lichid (avînd probabil efecte iritante congestive).

Experimental, lichidul amniotic filtrat nu produce embolii pulmonare, iar reacția vaselor pulmonare este neînsemnată (1). Obstruarea capilarelor pulmonare este urmarea embolizării lor prin elementele solide, figurate sau amorfe, prezente în lichidul amniotic, ca meconiu, mucină, scuame, lanugo, bilă, picături de grăsime neemulsionată sau diverse resturi amorfe. Unele din aceste elemente pot străbate capilarele pulmonare, fiind ocazional găsite în capilarele sistemice (cardiace, cerebrale, renale). Lichidul amniotic conține cantități mari de tromboplastină tisulară, care poate activa calea extinsecă a coagulării, provocînd coagulare intravasculară diseminată și sîngerării secundare difuze (6).

Tablou clinic și paraclinic. Debutul este brusc, cu dispnee severă cu tahipnee, cianoză, tahicardie, hipotensiune pînă la șoc, insuficiență ventriculară dreaptă acută, edem pulmonar, agitație, apoi stupoare, convulsii, comă și, în interval scurt, moarte. Pînă la 50% din bolnave mor în prima oră. Peste jumătate din supraviețuitoarele după prima oră decedează ulterior prin șoc ireversibil, ca urmare a sîngerărilor uterine masive provocate de sindromul de coagulare intravasculară diseminată sau în insuficiență renală acută.

Radiologic se găsesc infiltrate pulmonare difuze, imprecis delimitate, care pot să nu se resoarbă complet și să se transforme în imagini nodulare reziduale, expresie a granuloamelor prin corpi străini. Constant există hipoxemie arterială severă și foarte frecvent scăderea factorilor coagulării I, II, V, VIII și a trombocitelor, și creșterea produșilor de degradare ai fibrinei, expresie a coagulării intravasculare diseminate.

Tratamentul urmărește: 1) evacuarea imediată din uter a lichidului amniotic, 2) suportul respirației și circulației și 3) corectarea defectelor coagulării și a urmărilor lor. Monitorizarea continuă a presiunilor intravasculare (arterială, venoasă centrală și pulmonară) și determinările repetate ale testelor de coagulare, ale hematocritului și ale saturației sîngelui arterial în oxigen pot fi indispensabile pentru succesul tratamentului.

4. EMBOLIA TUMORALĂ

Obstruarea unui vas sanguin pulmonar printr-un embolus constituit din material tumoral poate fi microscopică (marea majoritate a metastazelor) sau macroscopică (fragment de tumoare). Tumoarea din care provin embolușii este, de regulă, malignă, dar poate fi și benignă (de exemplu, fragment de mixom atrial). În principiu, orice tumoare malignă poate produce embolii pulmonare tumorale pe cale venoasă, dar acestea survin mai frecvent în malignoamele renale, hepatice, gastrice și în corioepiteliom (coriocarcinom sau deciduom malign). Embolizările pulmonare microscopice — care în fapt sînt metastazări — provin direct din tumoarea primară sau dintr-un loc interpus unde tumoarea a metastazat anterior, mai ales în ficat, și mult mai rar dintr-o venă cavă sau o tri-

Scanned with OKEN Scanner

butară sau din inima dreaptă. Fragmentele de țesut tumoral — adevăratele embolii tumorale — provin mai ales din atriul drept și numai ca excepție din alte locuri (rinichi, ventricul drept, vene cave sau tributare mari).

Embolizările pulmonare microscopice, care, de obicei, nu sînt masive, rămîn cel mai adesea silențioase sau simptomele, care nu se datorează obstrucției vasculare, survin tardiv. Rareori carcinoza pulmonară miliară provoacă HTP și cord pulmonar subacut, care se dezvoltă în decurs de 1—2 săptămîni. Cordul pulmonar subacut se întîlnește mai ales în cazul metastazelor corioepiteliomului survenit la femei (după o sarcină prematură sau la termen, un avort sau o molă hidatiformă), corioepiteliomul testicular neprovocînd decît cel mult HTP cronică (4). Bolnavele cu cord pulmonar subacut prin corioepiteliom au dispnee, tuse, hemoptizii și eventual revărsate pleurale, iar gonadotropina corionică este mult crescută în urină; metastazele sînt sensibile la chimioterapia antitumorală.

EP cu fragmente de tumoare se manifestă clinic ca o tromboembolie pulmonară. Survine mai ales în caz de mixom atrial drept, mixom atrial stîng penetrat în atriul drept printr-un foramen ovale patent, sau mixom ventricular drept (localizare rară), dar ocazional și în caz de alte tumori (aproape totdeauna maligne) cu extensie sau dezvoltare în lumenul unor vene sistemice mari sau în cavitățile inimii drepte.

5. EMBOLIA SEPTICĂ

Etiologie. Patogenie. Cea mai frecventă cauză de embolie pulmonară septică este endocardita bacteriană a inimii drepte, afecțiune în creștere în unele țări ca urmare a creșterii numărului toxicomanilor care își administrează stupefiantul intravenos, în condiții lipsite de o asepsie riguroasă. O altă cauză o constituie prezența prelungită de catetere în venele sistemice sau în artera pulmonară, care se pot acoperi cu trombi de fibrină și unde se pot înmulți germenii infectanți. Protezele valvulare artificiale ale inimii drepte fiind rare, și embolia septică produsă de infectarea lor este rară. Tromboembolia septică de origine venoasă este astăzi rară, cu excepția tromboflebitelor septice pelvine în caz de avorturi infectate. Uneori fragmentele de mixoame din inima dreaptă care se detașează sînt infectate. La toxicomani, emboliile septice se pot produce și în absența endocarditei, prin impuritățile conținute în fiolele cu stupefiant (talc și altele). Celelalte cauze de embolie pulmonară septică sînt foarte rare.

Embolusul infectant poate fi propriu organismului sau să fie un corp străin. Cum germenii microbieni sînt mai mici decît diametrul lumenului capilarului pulmonar, acesta nu poate fi obstruat numai de către microorganisme. Colonizarea hematogenă a plămînilor cu microbi sau alți germeni de dimensiuni sub diametrul lumenului capilarului pulmonar este un fenomen activ și nu constituie o embolie pulmonară, ci o diseminare septică neembolică. Embolia septică presupune existența unui corp fizic de dimensiuni mai mari, de regulă colonizat de sau contaminat de microbi.

Scanned with OKEN Scanner

Tabloul clinic al emboliei pulmonare septice este determinat mai ales de gradul obstrucției vasculare produse de virulența germenilor și de capacitatea de apărare a organismului. De obicei există o stare septică anterioară emboliei, în legătură cu afecțiunea care a generat embolia, dar ea poate să lipsească dacă este vorba de un corp străin infectat ajuns cu puține minute, pînă la oră, în venele sistemice. Evoluția locală variază de la dispariția rapidă a germenului și retrocedarea eventualelor leziuni septice, la abcedare și constituirea unui nou focar septicemic. Uneori apar infarcte pulmonare septice multiple care evoluează spre constituirea de abcese pulmonare diseminate. Emboliile pulmonare septice pot fi mici și să nu provoace hipertensiune pulmonară, dar pot fi grave prin numărul lor mare.

Tratamentul este cel al emboliei pulmonare în sine, asociat cu unul antiinfecțios țintit și cu îndepărtarea cauzei care a generat embolia septică.

EMBOLIILE PULMONARE RARE

Cauze rare sau foarte rare de embolie pulmonară sînt (4): cristale de sulfat de bariu (pătrunse prin efracție în timpul clismelor într-o venă), talc, fibre vegetale (vată), paraziți, alice, catetere, componente ale protezelor valvulare artificiale, păr, vegetații valvulare, bilă, țesut hepatic, măduvă osoasă, țesut cerebral, material ateromatos (din ateroame din artera pulmonară), alți corpi străini și alte fragmente tisulare. Unii corpi străini pot fi extrași prin cateterism.

BIBLIOGRAFIE SELECTIVĂ

1. BERNE R. M., LEVY M. N. (red.) — Physiology, The C. V. Mosby Company, St. Louis, 1983.
2. BOVE A. A., DAVIS J. C. — Diving Medicine, W. B. Saunders Company, Philadelphia, 1990.
3. CRAPO J. D. — Physical, Chemical and Aspiration Injuries of the Lung. În „Cecil Textbook of Medicine" (red. Wyngaarden J. B., Smith L. H. jr.), ed. a 18-a, W. B. Saunders Company, Philadelphia, 1988, p. 2365.
4. DEXTER L., ALPERT J. S., DALEN J. E. — Pulmonary Embolism, Infarction and Acute Cor Pulmonale. In The Heart (red. Hurst J. W.), ed. a 5-a, McGraw-Hill Book Company, New York, 1982, p. 1227.
5. FEIHL F., PERRET C. — Méd. Hyg., 1989, *47*, 3624.
6. GUYTON A. C. (red.) — Textbook of Medical Physiology, ed. a 6-a, W. B. Saunders Company, Philadelphia, 1981, p. 640.
7. PELTIER L. F. — Clin. Ortho. Rel. Res., 1984, *187*, 3.
8. RAYMAN R. B. — Clinical Aviation Medicine, ed. a 2-a, Lea and Febiger, Philadelphia, 1990.
9. SENIOR R. M. — Fat Embolism Syndrome. În „Cecil Textbook of Medicine" (red. Wyngaarden J. B., Smith L. H. jr.), ed. a 18-a, W. B. Saunders Company, Philadelphia, 1988, p. 450.
10. SODEMAN W. A., SODEMAN T. M. (red.) — Pathologic Physiology, ed. a 6-a, W. B. Saunders Company, Philadelphia, 1981.

Scanned with OKEN Scanner

CAPITOLUL XLIII

TUMORILE CARDIACE

I. ORHA

GENERALITĂȚI

Tumorile cardiace sînt relativ rare și, pînă nu demult, erau rar diagnosticate antemortem, fiind considerate simple curiozități medicale sau descoperiri necropsice întîmplătoare. O dată cu apariția și dezvoltarea mijloacelor de investigație invazive și noninvazive și a chirurgiei pe cord deschis, ele au început să devină o problemă actuală de diagnostic și tratament.

Lipsa aparentă a unor preocupări speciale față de tumorile cardiace se datorește și absenței unei clasificări satisfăcătoare care să acopere multiplele aspecte (etiopatogenice, anatomice, clinice) în mod corespunzător și care să ofere criterii utile pentru diagnostic, prognostic și terapie. Astfel, tumorile cardiace primitive erau tratate separat de metastazele cardiace ale neoplaziilor situate în alte organe, iar pseudotumorile erau tratate în diverse capitole (afecțiuni congenitale, hematologice, metabolice etc.). Avînd în vedere faptul că indiferent dacă este vorba de tumori cardiace adevărate (primitive sau secundare, benigne sau maligne) sau de pseudotumori cardiace, se produc aceleași tulburări cardio-circulatorii și apare aceeași simptomatologie clinică, este posibil să se considere că ele formează o „familie" de afecțiuni și o problemă medicală particulară, care trebuie abordată unitar.

Se pare că primul diagnostic corect antemortem de tumoare cardiacă a fost făcut de Barnes și colab. în 1934, care au publicat date electrocardiografice și anatomopatologice într-un caz de sarcom primar al cordului, iar prima documentare imagistică prin angiografie a fost făcută de Godberg și colab. în 1952 (9). Dezvoltarea metodelor neinvazive, în special ecocardiografia și investigația radionucleară în anii 1960—1970, a dus la perfecționarea diagnosticului și a stimulat interesul clinicienilor față de această problemă.

CLASIFICARE

Nu există pînă în prezent o clasificare pe deplin satisfăcătoare şi unanim acceptată a tumorilor cardiace. Aceasta se datoreşte utilizării unor criterii diferite în funcţie de preocupările autorilor (anatomopatologi, clinicieni, oncologi etc.), precum şi faptului că tumorile cardiace reprezintă un grup eterogen, în care natura exactă a unor entităţi şi apartenenţa lor la cadrul nosologic al proceselor neoplazice este încă nelămurită sau controversată. Astfel, unii autori le clasifică în funcţie de localizarea lor anatomică în tumori pericardice, miocardice şi endocardice (11); alţii preferă criteriul anatomoclinic şi le clasifică în tumori primitive şi metastaze (4); există şi clasificări bazate pe substratul ţesutului care proliferează, cum ar fi tumori de origine stomală, vasculară, embrionară etc.

O clasificare mai corespunzătoare pare să fie cea care utilizează criterii mixte (Tabelul 1).

Tabelul I

Clasificarea tumorilor cardiace
(modificată după Silber, Katz — 1986)

I. Tumori cardiace primitive

A. *Benigne*
1. Mixom
2. Rabdomiom
3. Fibrom
4. Teratom
5. Fibroelastoză papilară
6. Angiom
7. Lipom

B. *Maligne*
1. Sarcom (angiosarcom, rabdomiosarcom)
2. Mezoteliom

II. Tumori cardiace metastatice

A. *Extindere directă*
1. Carcinom bronşic primitiv
2. Carcinom esofagian
3. Mezoteliom pleural

B. *Metastaze*
1. Carcinom pulmonar
2. Carcinom al sînului
3. Limfom malign
4. Orice altă tumoare malignă

III. Pseudotumori cardiace

A. *Intracavitare*
1. Trombi pedunculaţi („Ball-valve")
2. Trombi endotelizaţi

B. *Intramurale*
1. Chisturi (congenitale sau cîştigate)
2. Abcese

C. *Epicardiale*
1. Leziuni intrapericardice
2. Diverticuli congenitali
3. Anevrisme ventriculare

Scanned with OKEN Scanner

INCIDENȚA

Tumorile cardiace sînt afecțiuni relativ rare, mai ales cele primitive. Se consideră că incidența tumorilor primitive variază între 0,0017—0,28% (4, 17), ceea ce reprezintă la prima vedere o incidență foarte scăzută. Dacă se ține seama însă de faptul că greutatea inimii reprezintă aproximativ 0,4—0,5% din greutatea totală a corpului, tumorile cardiace nu sînt disproporționat de rare în comparație cu tumorile din alte țesuturi. O explicație a relativei „imunități" a inimii față de tumori este dată de particularitatea modului de a reacționa la injurii, mai ales prin procese degenerative și, foarte rar, prin procese proliferative.

Tumorile cardiace primitive sînt mult mai rar întîlnite decît cele metastatice. Pe o statistică de 489 000 autopsii s-au găsit între 0,001—0,06% (în funcție de vîrstă) tumori primitive, față de o incidență de 15—20 de ori mai mare pentru cele metastatice.

Varietatea tumorilor benigne sau maligne este asemănătoare din punct de vedere histologic cu cea întîlnită în orice alt organ cu structură musculară, conjunctivă sau mezenchimală. În majoritatea statisticilor se constată că aproximativ 3/4 din totalul cazurilor de tumori cardiace primitive sînt benigne, cea mai frecventă tumoare întîlnită fiind mixomul atrial. Astfel McAllister și Fenoglio (13), pe un număr de 425 tumori cardiace primitive, găsesc 319 (75,1%) tumori benigne și 106 (24,9%) maligne. Majoritatea tumorilor benigne sînt mixoame (peste 50% din cele benigne, aproximativ 1/3 din totalul tumorilor cardiace primitive). Sarcomul reprezintă proporția cea mai mare (peste 80%) în cadrul tumorilor maligne (Tabelul II).

Tumorile primitive se pot localiza în pericard, miocard sau endocard, dar cea mai frecventă localizare este endomiocardică, datorită incidenței mai mari a mixoamelor și sarcoamelor. De cele mai multe ori, mai ales în tumorile maligne, ele infiltrează sau se extind la toate cele trei structuri cardiace.

Tumorile cardiace metastatice (secundare) sînt mult mai frecvent întîlnite, incidența lor variind între 0,5—25% din totalul necropsiilor făcute la decedații cu tumori maligne.

Frecvența cea mai ridicată a metastazelor cardiace se întîlnește în limfomul malign. Mai pot însă metastaza la nivelul cordului tumorile pulmonare sau mediastinale, tumorile pancreatice, melanoamele sau alte tumori maligne.

Din punct de vedere al localizării, pericardul este cel mai des interesat, metastazele intramurale sau valvulare întîlnindu-se foarte rar. Nu este semnalată o predilecție pentru atrii sau ventriculi, ca în cazul unor tumori primitive (mixom, sarcom), dar unii autori consideră că inima dreaptă este cel mai frecvent interesată de metastaze.

Modalitatea metastazării poate fi directă (extindere), cum este cazul în tumorile pulmonare sau mediastinale, pe cale hematogenă, ca în melanom sau pe cale limfatică în cazul limfomului malign. Din punct

Scanned with OKEN Scanner

Tabelul II

Incidența relativă a tumorilor cardiace
(după (4))

Tipul histologic	Număr de cazuri	Procentaj (%)
1	2	3
Tumori benigne		
Mixom	130	30,5
Lipom	45	10,5
Fibroelastom papilar	42	9,9
Rabdomiom	36	8,5
Fibrom	17	4,0
Hemangiom	15	3,5
Teratom	14	3,3
Mezoteliom	12	2,8
Tumoare cu celule granulare	3	—
Neurofibrom	3	—
Limfangiom	2	—
Subtotal	319	75,1
Tumori maligne		
Angiosarcom	39	9,2
Rabdomiosarcom	26	6,1
Fibrosarcom	14	3,3
Limfom malign	7	1,6
Osteosarcom extra-scheletal	5	—
Sarcom neurogenic	4	—
Teratom malign	4	—
Timom	4	—
Leiomiosarcom	1	—
Liposarcom	1	—
Sarcom sinovial	1	—
Subtotal	106	24,9
TOTAL	425	100,0

de vedere al aspectului anatomohistologic, forma metastazelor este, de obicei, nodulară, dar nu rareori micronodulii aglomerați infiltrează difuz miocardul, ceea ce poate duce la apariția unor manifestări de tipul cardiomiopatiilor restrictive.

ASPECTE ANATOMOPATOLOGICE

Corespunzător criteriilor morfologice (tipul celular și modificările histologice) și evolutive, în cadrul tumorilor cardiace se pot distinge: tumori primitive, benigne sau maligne și tumori secundare sau metastatice

Scanned with OKEN Scanner

(tabelul I). Această împărțire nu are o semnificație clinică deosebită deoarece, indiferent de tipul lor, ele pot produce aceleași tulburări hemodinamice, manifestări clinice sau complicații adeseori fatale.

Din punct de vedere histopatologic, tumorile cardiace primitive se pot clasifica în tumori benigne și tumori maligne, împărțire care se bazează pe tipul celular care proliferează și pe tendința sau lipsa de metastazare. Această distincție este deseori greu de făcut, dacă nu imposibil, înainte de examenul histopatologic sau de explorarea chirurgicală, întrucît, indiferent de tipul tumorii, tabloul clinic este asemănător. Deși majoritatea tumorilor cardiace sînt din punct de vedere al substratului histologic clasificate ca benigne (peste 75%), din punct de vedere al evoluției clinice și al prognosticului acest fapt nu are semnificație deosebită întrucît, ca și în cazul tumorilor cerebrale, ele au același potențial de a provoca, prin creșterea lor, complicații care produc grave tulburări, deseori fatale.

În cadrul tumorilor cardiace primitive benigne, mixomul reprezintă cea mai frecvent întîlnită formă de tumoare cardiacă în populația generală (peste 30% din totalul tumorilor cardiace), urmat de rabdomiom, întîlnit aproape în exclusivitate în copilărie, teratom, fibrom și fibroelastomul papilar.

Mixomul are punctul de plecare în țesutul conjunctiv subendocardic, este de dimensiuni variabile, cu suprafață adesea viloasă și are consistență moale. Microscopic este constituit dintr-o substanță omogenă bogată în polizaharide în care se găsesc celule cu aspect stelat. Localizarea sa mai frecventă este septală sau valvulară.

Rabdomiomul, a doua formă de tumoare cardiacă primitivă benignă din punct de vedere al frecvenței, întîlnită aproape exclusiv în copilărie, reprezintă peste 50% din totalul proceselor tumorale cardiace în prima parte a copilăriei (13).

Anatomic, rabdomiomul se prezintă ca o masă tumorală uneori solitară, dar mai ales multifocală, care se dezvoltă în stratul miocardic subendocardic și se extinde deseori intracavitar. Histologic, țesutul tumoral se prezintă sub forma unor celule bizare, vacuolizate, uneori în formă de păianjen („Spider cell"), care sînt, de fapt, miocite ce suferă un proces de tumefiere și vacuolizare, cu dispariția citoplasmei.

Din punct de vedere morfopatologic, cei mai mulți autori, acceptînd originea neoplazică a rabdomiomului, îl consideră ca aparținînd hamartoamelor.

Fibroelastomul papilar, cunoscut și sub denumirea de excrescența Lambl, este o tumoare benignă întîlnită relativ frecvent, reprezentînd aproximativ 10% din tumorile cardiace benigne, deși mulți autori se îndoiesc de natura sa neoplazică. Spre deosebire de rabdomiom, chiar mai mult decît mixomul, tumoarea papilară se întîlnește aproape în totalitate la adulți. În același timp reprezintă aproape o excepție în familia tumorilor cardiace, prin localizarea sa valvulară, mai ales aortică, deși activitatea mitotică își are originea în celulele situate în endocardul parietal.

Macroscopic, caracterul multifiliform al tumorii, atașată de endocard printr-un scurt pedicul și compoziția ei formată exclusiv din colagen și fibre elastice, creează aspectul unei anemone de mare. Lipsa unei creșteri accentuate cît și caracterele histopatologice explică și faptul că, de

cele mai multe ori, evoluția sa este asimptomatică, fiind deseori o descoperire anatomică.

Teratoamele cardiace, tumori benigne relativ rare, reprezintă 3% din totalul tumorilor cardiace; se întîlnesc mai frecvent la copii, fiind, după rabdomiom, a doua formă de neoplazie observată la copilul mic. Localizarea predilectă a teratoamelor este cea extracardiacă, mai ales intrapericardică, de preferință la bază, ceea ce explică apariția semnelor de tamponadă pericardică, precum și a fenomenelor de obstrucție a căilor respiratorii. Histopatologic se caracterizează prin proliferarea unor celule care provin din toate cele trei straturi germinative embrionare.

Fibromul cardiac, ceva mai frecvent decît teratomul, reprezentînd peste 4% din tumorile cardiace, este rar la adult și se întîlnește mai ales în a doua perioadă a copilăriei. Localizarea de predilecție în septul interventricular explică frecvența relativ mare a deceselor subite și lipsa recunoașterii tumorii antemortem. Fibromul cardiac se prezintă ca o masă tumorală bine circumscrisă, de consistență fermă, cu evoluție lentă, care, în cazul în care nu duce prin compresiunea exercitată asupra sistemului de conducere la moarte subită, poate ajunge la dimensiuni impresionante. Histopatologic se caracterizează printr-o textură de fibre de colagen și elastice, deseori fragmentate, cu insule de celule musculare netede. Din punct de vedere practic, așa cum arată Becker, fibromul cardiac se aseamănă cu fibromatozele țesuturilor moi, evoluînd încet, însă avînd un potențial agresiv prin localizarea sa particulară în inimă.

Alte tipuri de tumori cardiace benigne (v. tabelul II) sînt și mai rare: lipomul, hemangiomul, tumoarea cu celule granulare, neurofibromul sau limfangiomul.

Tumorile primare maligne reprezintă mai puțin de 1/4 din totalul tumorilor cardiace; ele au aceleași localizări ca și cele benigne și provoacă în cursul evoluției lor tulburări hemodinamice și manifestări clinice asemănătoare. Ceea ce le distinge însă de tumorile benigne este evoluția mult mai rapidă, potențialul extrem de agresiv, exprimat prin tendința de invadare și de extindere la toate straturile cardiace (pericard, miocard, endocard) și țesuturile învecinate, mai ales mediastin. Fiind vorba de procese neoplazice maligne, ele au o tendință marcată la metastazare.

Din punct de vedere al substratului tisular și al caracterelor histopatologice, tumorile maligne cele mai frecvente întîlnite sînt: *angiosarcomul, rabdomiosarcomul și mezoteliomul* (v. tabelul II). Ele nu au caractere distincte față de tumorile de același tip apărute în altă parte a organismului, dar prezintă unele particularități care merită să fie subliniate. Astfel, angiosarcomul are un caracter extrem de malign și preferință de localizare pentru inima dreaptă; se manifestă deseori prin tabloul clinic al unei insuficiențe cardiace drepte. Rabdomiosarcomul, întîlnit în egală măsură și la copii, nu are localizări predilecte; se manifestă, în principal, prin cardiomegalie și tablou clinic de cardiomiopatie dilatativă sau, atunci cînd prin extensie la aparatul valvular provoacă distrucție de valve, prin manifestări clinice de valvulopatie, corespunzătoare valvei afectate. Mezoteliomul are punct de plecare pericardul și tendințe de extindere spre pleură și mai puțin spre miocardul subepicar-

Scanned with OKEN Scanner

diac. Manifestările clinice sînt fie de tipul unei pericardite exudative, de obicei cu tamponadă, fie de tip constrictiv.

Tumorile cardiace metastatice sînt mult mai frecvent întîlnite decît cele primitive (de 16 ori după Griffith, citat de 17); ele nu duc întotdeauna la manifestări clinice importante și sînt adesea trecute cu vederea, fiind mascate de tulburările produse de tumoarea primară sau de complicațiile survenite prin metastazare în alte organe. Datele anatomo-clinice demonstrează că orice tip de tumoare malignă, indiferent de localizarea sa primară, poate provoca metastaze în inimă. Incidența metastazelor cardiace variază în limite extrem de largi, de la 0,5% pînă la 25%, în autopsiile făcute la toate tipurile de tumori maligne.

În fruntea listei tumorilor primitive se află pe primele locuri, cu procentaje foarte ridicate, tumorile maligne ale sînului, ale plămînului și bronhiilor, pleurei și mediastinului, melanosarcomul și limfomul malign. Localizările predilecte a metastazelor sînt în pericard și miocard, valvele și endocardul fiind extrem de rar interesate. După unii autori inima dreaptă este mai frecvent sediul metastazelor (4), fapt neconfirmat de alții (17). Metastazele cardiace deși pot fi întîlnite și solitar, sînt, de obicei, concomitente cu metastaze în alte organe. Căile de metastazare sînt fie direct, prin invadare din vecinătate (plămîni, pleură), fie pe cale hematogenă (de ex. melanom), fie pe cale limfatică (ex. limfom, cancer mamar).

Metastazele pot varia ca aspect și localizare, de la noduli simpli solitari, pînă la noduli multipli, uneori conglomerați în mase mari tumorale. Există, însă, și posibilitatea metastazării difuze, micronodulare, care poate duce la aspectul anatomo-clinic al unei cardiomiopatii restrictive.

TABLOU CLINIC

Recunoașterea clinică a tumorilor cardiace reprezintă una din cele mai dificile probleme de diagnostic în cardiologie. Dificultatea provine din faptul că semnele și simptomele produse de tumorile cardiace variază extrem de mult în natura și intensitatea lor, de la absența totală, pînă la apariția unor tablouri clinice grave. Pe de altă parte, manifestările clinice, atunci cînd sînt prezente, nu sînt caracteristice, putînd mima orice boală cardiovasculară, motiv pentru care Goodwin le-a denumit „marii imitatori ai bolilor cardiovasculare". În același timp însă, prin tulburările hemodinamice pe care le produc, prin emboliile care apar frecvent, cît și prin modificările generale, sistemice, ele pot imita o mare varietate de procese patologice din diverse organe sau sisteme. O sistematizare a principalelor manifestări clinice cardiovasculare și sistemice care pot apărea în tumorile cardiace este prezentată în tabelul III.

Unele particularități ale localizării și biologiei tumorilor cardiace explică manifestările cardiovasculare nespecifice și întîrzierea diagnosticului.

Astfel, procesele tumorale cardiace nu produc tulburări cardiace pînă cînd dezvoltarea mesei tumorale nu interferează cu funcția cardiacă, fapt care se produce de obicei în fazele avansate, cînd tumoarea ajunge la dimensiuni mari. Un element important explicînd apariția simptoma-

tologiei îl constituie localizarea procesului tumoral mai mult decît extinderea sa; astfel, dacă tumoarea nu este localizată în aparatul valvular sau în zona sistemului excito-conductor (sept), evoluția tumorii poate fi multă vreme asimptomatică sau cu simptomatologie necaracteristică. Din acest motiv doar un procentaj mic, aproximativ 5—15% din toate tumorile cardiace, pot fi diagnosticate clinic (11). Menținerea unui echilibru hemodinamic și lipsa unei simptomatologii caracteristice poate să fie explicată prin: a) rata, în general scăzută, de creștere a procesului tumo-

Tabelul III

Principalele manifestări clinice în tumorile cardiace
(modificat după (4))

A. *Semne și simptome cardiovasculare*
Dureri precardiace
Sincope
Tulburări de ritm și/sau de conducere
Insuficiență cardiacă (stîngă/dreaptă)
Moarte subită
Pericardită acută, cu sau fără tamponadă
Pericardită constrictivă
Stenoze sau insuficiențe valvulare
Șunturi cardiace
Cardiomiopatie dilatativă sau restrictivă
B. *Semne și simptome sistemice*
Embolism pulmonar
Embolism sistemic
Hipertensiune pulmonară
Febră
Caşecxie
Artralgii
Fenomen Raynaud
Erupții cutanate (rash, eritem)
Anemie, policitemie
Leucocitoză, leucopenie
Trombocitoză, trombocitopenie
Hipergamaglobulinemie

ral (cu excepția unor tumori maligne); b) relativa rezistență a aparatului valvular, a sistemului excito-conductor și a patului vascular coronarian la invazia tumorală; c) caracteristicile metabolice aproape simbiotice ale țesutului miocardic normal și ale țesutului tumoral; primul caracterizat prin procese metabolice de tip aerobiotic ce necesită mult oxigen, acid lactic și puțină glucoză, iar al doilea avînd un metabolism de tip anaerobic ce reclamă multă glucoză, oxigen puțin, dar produce mult acid lactic.

Pe de altă parte, dificultățile de diagnostic provin și din faptul că simptomatologia cardiovasculară poate fi mascată de manifestările sistemice, în cazul tumorilor primare sau de manifestările de organ produse de tumoarea primară în cazul tumorilor cardiace secundare.

Scanned with OKEN Scanner

Datorită acestor fapte, cele mai importante elemente pentru a putea face un diagnostic precoce și corect sînt:

1. Un indice ridicat de suspiciune;

2. Analiza și interpretarea corectă a manifestărilor cardiace și sistemice nejustificate (lipsa unei afecțiuni cardiace organice);

3. Corecta apreciere și indicație a utilizării unor metode de diagnostic neinvazive sau invazive.

Cu tot caracterul nespecific al manifestărilor cardiace, unele simptome și semne sînt sugestive pentru suspiciunea de tumoare cardiacă.

Simptomele și semnele care pot fi întîlnite mai frecvent în tumorile cardiace sînt: dispnee de grad variabil, prezentă și la efort; durere toracică bizară și capricioasă, uneori de tip anginos, dar de cele mai multe ori nespecifică; tuse, de obicei fără expectorație; prezența unui suflu sistolic pulmonar ce se accentuează în expir și diminuează sau dispare în expir; simptomatologie de congestie pulmonară asociată cu dispnee și edeme; lipsa unui istoric clinic de suferință cardiacă. Hurst notează că triada: durere toracică, dispnee și suflu sistolic pulmonar, care nu poate fi explicată prin prezența unei afecțiuni cardiace cunoscute, trebuie să ridice problema unei tumori cardiace primitive sau a unei metastaze.

Tabloul clinic este determinat de prezența unor semne sau anomalii, clinice sau de laborator: a) anomalii ale siluetei cardiace; b) aritmii sau tulburări de conducere; c) diverse tulburări hemodinamice; d) prezența embolismului sistemic sau pulmonar; e) modificări hematologice; f) semne sau simptome generale, constituționale.

Tumorile cardiace deseori, mai ales în fazele lor inițiale sau în anumite localizări, pot evolua silențios, singurele modificări existente fiind găsite la *examenul radiologic al inimii și toracelui*. Astfel, pot fi găsite modificări ale formei și dimensiunii inimii și/sau ale plămînului sau mediastinului. Cordul poate fi mărit radiologic, fie global, sugerînd o cardiomiopatie, fie se găsește mărită doar o cavitate (în funcție de obstacolul creat de tumoare) ce mimează o afecțiune valvulară, fie radiologia identifică o imagine bizară în cazul unor tumori care afectează miocardul. Prezența unei pericardite acute sau constrictive, duce la aspectul radiologic caracteristic. Nu rareori, mai ales în cazul localizărilor intracavitare, pot fi întîlnite calcificări ale tumorii, cu deosebire în mixom, rabdomiom sau teratom. Tumorile maligne pot provoca, prin invazia, lărgirea mediastinului și hilurilor pulmonare. Embolismul pulmonar, deseori asociat tumorilor cardiace, duce la apariția infarctelor pulmonare, care se evidențiază radiologic prin imagini caracteristice.

Tulburările hemodinamice sînt condiționate nu atît de structura și tipul histologic al tumorii, cît mai ales de localizarea sa în pericard, miocard sau endocard.

Localizarea pericardică poate duce fie la apariția unei pericardite exsudative, hemoragice, care poate provoca fenomene de tamponadă, fie a unei pericardite de tip constructiv. Tamponada cardiacă, expresie a unui exsudat masiv intrapericardic, este produsă, de cele mai multe ori, de tumori metastatice sau de invazie și extrem de rar de o tumoare primitivă pericardică. Pericardita constrictivă poate fi provocată și de existența

Scanned with OKEN Scanner

unui proces tumoral difuz al pericardului, dar în mod obișnuit, este vorba de hemoragii mici și repetate în pericard, care se organizează cronic și, prin reacția fibroasă, duc la apariția constricției pericardice (v. cap. „Pericardite").

Localizarea miocardică, deși poate evolua asimptomatic, fiind uneori o descoperire la necropsie, produce de obicei disfuncție ventriculară stîngă, tulburări de ritm sau conducere, dureri de tip anginos. Afectarea funcțională miocardică se prezintă fie sub forma unei insuficiențe cardiace congestive rapid progresive, fie cu tabloul clinic al unei cardiomiopatii dilatative sau restrictive, fie a unui șoc cardiogen provocat de ruptura peretelui ventricular sau a septului interventricular. Localizarea miocardică a unei tumori cardiace metastatice sau primitive poate produce un aspect electrocardiografic de infarct miocardic. Cînd este interesat țesutul specific, este posibilă apariția celor mai variate tulburări de ritm sau conducere (bloc AV, fibrilație sau flutter atrial, tahicardie atrială sau ventriculară, extrasistolie ventriculară, fibrilație ventriculară etc.). În aceste situații pot să apară sincope sau chiar moarte subită.

Localizarea endocardică, intracavitară, provoacă manifestări clinice care sînt consecința obstrucției, la nivelul valvulelor respective, a fluxului sanguin de intrare sau ieșire din cavitățile inimii. Este posibilă apariția unor tablouri clinice variate în funcție de localizarea tumorilor cardiace.

Astfel, **tumorile atriale stîngi,** mai ales mixomul atrial, de obicei pedunculat și mobil, imită, în funcție de gradul prolabării prin orificiul mitral, frecvent stenoza mitrală sau insuficiența mitrală. Un caracter mai relevant pentru suspiciunea de tumoare cardiacă intracavitară îl constituie debutul brusc, apariția intermitentă și, mai ales, modificarea simptomelor sau semnelor întîlnite în funcție de poziția corpului.

Tumorile atriale drepte pot provoca manifestări clinice care sugerează valvulopatie tricuspidiană, pericardită constructivă, cardiomiopatie, tromboembolism sau hipertensiune pulmonară. Tabloul clinic este dominat, în cele mai multe cazuri, de simptomatologia unei insuficiențe cardiace de tip drept, cu oboseală, congestie jugulară și hepatică, ascită și edeme periferice, care evoluează rapid. Diagnosticul diferențial se face cu stenoza și insuficiența tricuspidiană, boala Ebstein, pericardita constrictivă, sindromul carcinoid, cardiomiopatii, sindromul de venă cavă superioară. Cînd este prezentă febra și embolismul pulmonar, se pune problema unei boli tromboembolice sau a unei endocardite a condului drept, iar cînd este prezentă hipertensiunea pulmonară, poate să apară un șunt dreapta-stînga (prin foramen ovale) cu fenomene de hipoxie (cianoză, degete hipocratice, policitemie).

Tumorile ventriculare drepte pot imita simptomatologia stenozei sau insuficienței pulmonare și a unei insuficiențe tricuspide. În tabloul clinic predomină simptomatologia de insuficiență cardiacă dreaptă; embolismul pulmonar, frecvent asociat, poate produce hipertensiune pulmonară secundară. Diagnosticul diferențial se face, după caz, cu stenoza

Scanned with OKEN Scanner

sau insuficiența pulmonară, pericardita constrictivă cu fenomene de insuficiență cardiacă, cardiomiopatie obstructivă (predominant dreaptă), tromboembolismul pulmonar cu fenomene de hipertensiune pulmonară.

Tumorile ventriculare stîngi pot antrena tulburări hemodinamice prin obstrucția fluxului sanguin din ventriculul stîng, cu simptomatologie sugestivă de stenoză aortică, stenoză subaortică, cardiomiopatie hipertrofică sau de fibroelastoză endocardică. În această situație predomină în tabloul clinic semnele și simptomele de insuficiență ventriculară stîngă, sincopa, uneori moartea subită. În situația în care tumorile ventriculare stîngi sînt predominant intramurale, evoluția poate fi asimptomatică sau marcată de simptome minore, întîlnindu-se însă destul de frecvent tulburări de ritm sau conducere, dureri de tip anginos sau modificări ECG importante și neexplicabile.

EXPLORĂRI PARACLINICE

În diagnosticul tumorilor cardiace explorările paraclinice, invazive și neinvazive, ocupă un loc special. Ele permit cel mai adesea localizarea tumorii, precizarea extinderii sale, aprecierea tulburărilor hemodinamice pe care le provoacă și, nu în ultimul rînd, diferențierea de alte condiții patologice cu care se pot confunda.

Electrocardiograma nu arată modificări specifice pentru tumorile cardiace. Pot fi întîlnite modificări ale undei P sau aspect de P mitral, semne de hipertrofie ventriculară dreaptă, diverse forme de aritmii sau tulburări de conducere sau chiar aspecte de infarct miocardic sechelar.

Fonocardiograma, apexocardiograma, jugulograma nu oferă nici ele elemente caracteristice pentru diagnostic. Totuși, în contextul unei suspiciuni clinice de tumoare cardiacă, la un bolnav cu simptomatologie, de tipul unei afecțiuni valvulare sau endo-miocardice, unele modificări pot ajuta la orientarea și clarificarea diagnosticului.

Astfel, evidențierea auscultatorie și fonocardiografică a unei variabilități a intensității și caracterului unui suflu sistolic sau diastolic apexian, în funcție de poziția corpului, fenomen care nu se întîlnește în valvulopatii, este sugestivă pentru un mixom atrial, mai ales stîng. De asemenea, apariția unui zgomot diastolic precoce, denumit „tumor plop", care se află la o distanță mai mare de zgomotul II decît clacmentul de deschidere al mitralei, caracterizează prezența unui mixom atrial stîng care prolabează în diastolă în ventriculul stîng. Acest zgomot se produce în momentul în care masa tumorală pătrunde în ventricul („cade în ventricul") și precede faza de umplere rapidă; el are la auscultație caracterul înfundat al unui zgomot produs de un obiect rotund care cade în apă fără să producă stropi („plop"). Zgomotul I este deseori accentuat și dedublat. Se pot întîlni, de asemenea, la înregistrările fonocardiografice vibrații intense în perioada contracției izovolumetrice, ca și în cea a relaxării izovolumetrice, care corespund mișcării de dute-vino al masei tumorale prin orificiul atrioventricular.

În cadrul tumorilor atriale drepte, atît suflul diastolic și/sau sistolic, cît și zgomotul „tumor plop" se înregistrează în focarul tricuspidian

Scanned with OKEN Scanner

sau endapexian și se intensifică în inspir. Pe jugogramă se pot înregistra o undă „a" accentuată, diminuarea unei „x" și apariția precoce a unei unde „v" largi, semne ce pledează pentru o obstrucție la nivelul tricuspidei.

Examenul radiologic își păstrează încă o valoare deosebită în orientarea diagnosticului de tumoare cardiacă, inclusiv în ceea ce privește localizarea și stadiul său de evoluție. Investigarea radiologică la nivelul cordului, vaselor mari și toracelui, poate pune în evidență modificări ale siluetei și volumului cardiac, ale vascularizației și circulației pulmonare, vaselor mari și mediastinului; apariția unor calcificări intracavitare sau pericardice este, de asemenea, posibilă (Adams și colab., 1971, Braunwald, 1988). Silueta cardiacă poate fi normală sau lua forma unor dilatări specifice de cavități sau poate avea o formă bizară, neîncadrabilă în tablourile radiologice ale cardiopatiilor cunoscute. Creșterea volumului cardiac poate fi globală, în general expresie a unui revărsat pericardic sau parțială în funcție de localizarea endo-miocardică sau intracavitară a tumorii. Modificările radiologice ale circulației pulmonare, pot îmbrăca aspecte de congestie pulmonară, de hipertensiune pulmonară, dar și de tromboembolism pulmonar. Umbra mediastinală poate să fie lărgită sau bizar deformată, mai ales în tumorile maligne sau în metastazări de la procese din vecinătate. Calcificările întîlnite trebuie diferențiate de calcificările din valvulopatii, pericardita constrictivă, ateroscleroza coronariană sau de calcificările trombozelor intracavitare.

Progrese substanțiale în diagnosticul tumorilor cardiace s-au obținut odată cu introducerea pe scară largă și perfecționarea metodelor invazive: angiocardiografia și cateterismul cardiac.

Angiocardiografia este metoda cea mai precisă și cu cel mai înalt grad de acuratețe pentru diagnosticul anatomo-clinic al tumorilor cardiace. Ea reprezintă metoda devenită clasică pentru precizarea diagnosticului, a diferențierii tumorilor benigne de cele maligne și pentru fixarea și orientarea indicației chirurgicale. Cu toate acestea, metoda are o serie de limitări ce trebuie luate în considerație, mai ales în contextul dezvoltării tehnicilor moderne neinvazive de investigație care pot înlocui sau chiar elimina necesitatea utilizării cateterismului și angiografiei (17). Limitările angiografiei sînt, în primul rînd, riscul la care este supus bolnavul datorită fie cateterismului propriu-zis, fie injectării de substanță iodată, care pot produce mobilizarea de trombi sau detașarea unor fragmente din masa tumorală ce provoacă embolii la distanță (circulația sistemică sau pulmonară). În afară de aceasta, dacă acuratețea metodei este mare în cazul tumorilor polipoide, mai ales maligne, procesele infiltrative maligne nu pot fi diagnosticate cu certitudine, întrucît diagnosticul diferențial față de îngroșări sau deformări miocardice, endocardice sau pericardice este greu, dacă nu imposibil, de făcut. De asemenea, este extrem de dificil de diferențiat un trombus masiv de un proces tumoral, datorită, în parte și faptului că aceste procese se asociază adeseori.

Modificările majore pe care angiografia le poate pune în evidență sînt: deformarea cavităților cardiace prin compresiune sau deplasare; defecte de umplere; modificări marcate ale grosimii septului și pereților

Scanned with OKEN Scanner

ventriculari sau alterarea (localizată) motilității (kineziei) acestora; revărsate pericardice; evidențierea directă a tumorilor intracavitare și inserției lor etc. Cu toate că mulți autori, mai ales în ultimii 5—10 ani, consideră că operația pentru îndepărtarea tumorii poate fi indicată și efectuată doar pe baza datelor neinvazive, în unele situații datele complementare oferite de angiografie pot fi esențiale pentru conduită operatorie, fapt pentru care, mai ales chirurgii cardiovasculari susțin că dacă se iau măsurile de precauție necesare, beneficiul este mai mare decît riscul. Îndepărtarea riscului se bazează pe o investigație prealabilă utilizînd toate metodele neinvazive, inclusiv ecografia bidimensională, metodele cardiologiei nucleare, tomografia computerizată; acestea permit ulterior efectuarea angiocardiografiei cu abordare selectivă (cateterism drept sau stîng) și injectarea unei cantități mici de substanță de contrast, totdeauna proximal (în amonte), respectiv în vena cavă pentru tumorile intracavitare drepte, în artera pulmonară pentru cele stîngi.

Ecocardiografia reprezintă metoda standard pentru diagnosticul tumorilor cardiace. Recunoașterea primei tumori prin ecocardiografie M a fost făcută de către Effert și Domanig în 1959 (7). Utilizată de peste două decenii, acest tip de ecocardiografie și-a dovedit utilitatea și valoarea în diagnosticul tumorilor intracavitare, pedunculate, mai ales a celor atriale stîngi; tumorile mici, sesiliforme sau cele intraparietale nu pot fi evidențiate prin această metodă. Ecocardiografia bidimensională oferă avantaje substanțiale față de metoda monoplană atît pentru diagnosticul anatomo-clinic, cît și pentru evaluarea preoperatorie. Prin ea se pot obține informații mai precise asupra formei și volumului tumorii, a mobilității și inserției sale. De asemenea, este posibil să se pună în evidență și tumorile mai mici sau chiar cele intraparietale. Date recente demonstrează și faptul că este posibilă diferențierea tumorilor (mai ales mixoame) de trombii intracavitari (V. Ecocardiografia). În lumina experienței cîștigate pînă în prezent există tendința de a se considera că efectuarea și interpretarea corectă a unui examen clinic complet, la care, pe lîngă mijloacele clasice de investigație, se adaugă și ecocardiografia bidimensională, poate să ducă la eliminarea angiografiei preoperatorii.

Investigația cu **metode radionucleare** aduce doar date complementare, neavînd sensibilitatea, precizia și acuratețea pe care o au angiografia sau ecocardiografia bidimensională. Cu ajutorul acestor metode pot fi însă diagnosticate tumorilor intracavitare și mai ales tulburările hemodinamice produse de ele.

Tomografia computerizată, deși nu a acumulat încă o experiență suficientă pentru evaluarea exactă și reală a valorii sale, pare să fie deosebit de utilă în recunoașterea tumorilor cardiace, permițînd diagnosticul extinderii procesului tumoral și precizarea gradului de prindere a diferitelor structuri (endocard, miocard, pericard, mediastin).

Rezonanța magnetică nucleară, metodă de perspectivă și în diagnosticul tumorilor cardiace, ar permite delimitare, evaluare precisă a formei și mărimea tumorii sau a altor caractere morfologice ale acesteia; metoda poate fi utilă în diagnosticul diferențial dintre tumorile maligne și benigne sau mixomul cardiac și trombi etc. (4).

Scanned with OKEN Scanner

MIXOMUL CARDIAC

Tabloul clinic al mixomului cardiac necesită o descriere aparte, datorită, în primul rînd, faptului că este cea mai frecventă tumoare cardiacă, reprezentînd aproximativ 35—50% din totalul tumorilor cardiace diagnosticate clinic și peste 70% din tumorile cardiace primitive. Pe de altă parte, fiind o tumoare benignă, recunoașterea sa în timp util, înainte de apariția unei complicații majore, permite îndepărtarea chirurgicală, care constituie, în majoritatea cazurilor, o cură radicală, eficientă.

Mixomul cardiac se poate întîlni la orice vîrstă, fiind mai rar în copilărie și mult mai frecvent la vîrsta adultă; limitele extreme se situează între 3—83 ani după Braunwald (4), respectiv 11 luni — 73 ani într-o serie de 67 de cazuri observate în serviciul de Cardiologie al Spitalului ASCAR-Fundeni (1966—1986) (1). Tumoarea este mai frecventă la femei, proporția variind între 70—75% (11,4) și 56% în cazuistica noastră. În cele mai multe cazuri mixomul este o tumoare izolată, unică, dar sînt citate și „mixoame complexe" (14) cu localizări mixomatoase multiple în inimă și în alte țesuturi și organe (determinări cutanate sau endocrine).

Deși mixomul nu este, de obicei, o boală ereditară el se poate găsi la mai mulți membri ai aceleiași familii, cu o transmitere de tip autosomal dominant. Acest tip familial reprezintă, aproximativ 7% din totalul cazurilor de mixom, ceea ce impune ca în toate cazurile în care se diagnostichează un mixom cardiac, mai ales la o vîrstă tînără, să se caute determinări multiple cardiace sau în alte organe și să se facă investigații corespunzătoare la toate rudele de gradul unu (4).

Morfopatologie. Localizarea cea mai frecventă a mixomului este în atriul stîng (75—85%), dar se poate găsi în atriul drept (17) și, mult mai rar, în ambele atrii sau în ventriculi (tabelul IV).

Tabelul IV

Caracteristici anatomopatologice ale mixomului atrial
(cazuistica Spit. ASCAR-Fundeni, 67 cazuri între 66—88) (1)

Localizare	
Atriul stîng	57 (85,07%)
Atriul drept	8 (11,94%)
Ventricul stîng	2 (2,98%)
Total	67 (100%)
Forme gelatinoase	
Atriul stîng	48 (71,64%)
Atriul drept	1 (1,48%)
Ventricul stîng	2 (2,98%)
Total	51 (76,14%)
Forma rotundă	
Atriul stîng	9 (13,43%)
Atriul drept	7 (10,43%)
Total	16 (23,86%)

Scanned with OKEN Scanner

Localizarea multiplă este citată în 4% din cazuri (14), după cum este posibilă și recidiva după intervenția operatorie. În cazuistica noastră (1) nu s-au găsit localizări multiple, dar s-au semnalat două recidive.

Macroscopic, mixomul se poate prezenta sub două forme: gelatinoasă polipoidă sau forma densă, rotundă. Forma gelatinoasă se prezintă ca o masă polipoidă la suprafața căreia se găsesc frecvent hemoragii; localizarea preferențială este în atriul stîng, de unde posibilitatea unor embolii sistemice. Forma densă, de obicei rotundă, este localizată mai frecvent (în cazuistica noastră) în atriu drept și provoacă mai ales tulburări hemodinamice, în special sincope sau moarte subită. Această formă se poate confunda deseori la examenul macroscopic cu un trombus organizat, de care poate fi diferențiat prin existența unui pedicul de inserție la endocard.

Tumorile au o dimensiune între 4 și 10 cm, dar sînt citate și cazuri care depășesc 15 cm. Histologic structura mixoamelor este asemănătoare cu a trombilor organizați, fapt care i-a făcut pe mulți autori să-i încadreze în categoria trombilor degenerați și nu a tumorilor adevărate. Din punct de vedere anatomo-clinic este important să se diferențieze mixomul de tromboza intracardiacă. În cazul formelor polipoide, gelatinoase, diagnosticul este ușor de făcut datorită formei, consistenței, configurației lobulare și culorii. În cazul formei dense diferențierea este mai dificilă, mixomul fiind, de obicei, o masă tumorală pedunculată cu structură fermă, trombusul fiind o masă cu structură laminară, cu o bază largă de implantare în endocard.

Cercetări de microscopie electronică și de imunohistochimie au demonstrat o eterogenitate celulară marcată și caracteristici imunologice care pledează pentru natura proliferativă și neoplazică a celulelor mixomatoase cu punct de plecare din celulele mezenchimale.

Tabloul clinic nu diferă în general de cel al altor tumori cardiace, manifestările principale fiind simptome generale nespecifice (febră, anemie, pierdere în greutate, VSH accelerată, hipergamaglobulinemie etc.), embolism sistemic sau pulmonar și tulburări hemodinamice (Tabelul V).

Tabelul V

Tabloul clinic al mixomului cardiac (1)

Simptomatologie	(McAllister și colab) 130 cazuri	(E. Apetrei și colab.) 67 cazuri
Semne și simptome de valvulopatie mitrală	57%	70%
Embolism	36%	49%
Semne nespecifice (febră, anemie, pierdere în greutate)	16%	25%
Semne și simptome de valvolopatie tricuspidă sau pulmonară	8%	9%
Simptomatologie de endocardită subacută (infecțioasă? colagenoză?)	nu specifică	22%
Semne sau simptome de pericardită	4%	6%
Moarte subită	5%	11,9%
Sincopă	nu specifică	26%
Insuficiență cardiacă	nu specifică	11%
Infarct miocardic	3%	—

Scanned with OKEN Scanner

Întrucît mixoamele cardiace sînt tumori intracardiace cu variate localizări (cel mai frecvent atriul stîng, dar și atriul drept sau ventricul), tabloul clinic poate fi extrem de polimorf, pretînd la confuzii cu alte condiții patologice (Tabelul VI).

Localizarea atrială stîngă (peste 80% din cazuri) este confundată, de regulă, cu stenoza mitrală. Pentru mixom pledează prezența unei hi-

Tabelul VI

Tablouri clinice care pot fi confundate cu mixomul cardiac
(modificat după (8))

Atriul stîng
— Valvulopatii mitrale
— Hipertensiune pulmonară
— Boli de colagen (poliarterită, lupus)
— Miocardită
— Endocardită subacută
— Tulburări cerebrovasculare (embolism)
— Afecțiuni pulmonare
— Cardită reumatică
Atriul drept
— Valvulopatii tricuspidiene
— Hipertensiune pulmonară
— Embolism pulmonar
— Pericardită constrictivă
— Boala Ebstein
— Defect septal atrial
— Cardiomiopatie
— Carcinoid
Ventriculul stîng
— Stenoză aortică (valvulară, subvalvulară)
— Tulburări cerebrovasculare
— Tromboză intraventriculară
Ventriculul drept
— Stenoză pulmonară (valvulară, infundibulară)
— Embolism pulmonar
— Hipertensiune pulmonară

pertensiuni pulmonare disproporționat de mari față de gradul stenozei sau variabilitatea semnelor auscultatorii în funcție de poziția corpului sau de mișcări. De asemenea, apariția unor sincope sau a unor embolii sistemice neexplicate (ritm sinusal) la un caz suspectat de stenoză mitrală, trebuie să ridice problema unui mixom.

Un aspect particular este dat de coexistența unui mixom cardiac la pacienți cu o valvulopatie reumatică. În aceste situații prezența mixomului este sugerată de agravarea neobișnuită și neexplicată a condiției hemodinamice.

Diagnosticul diferențial cu o endocardită infecțioasă se tranșează prin existența hemoculturilor negative, a lipsei de răspuns la tratamentul cu antibiotice și a unei hipergamaglobulinemii cu albumine serice normale. În ambele situații, diagnosticul diferențial între mixomul atrial stîng și stenoza mitrală sau endocardită infecțioasă este mult ușurat de examenul ecocardiografic.

Scanned with OKEN Scanner

Localizarea atrială dreaptă pune problema unei valvulopatii tricuspidiene. Prezența semnelor de stenoză tricuspidiană izolată sugerează posibilitatea existenței unui mixom, întrucît, în lipsa unei leziuni mitrale asociate, leziunea tricuspidiană este improbabilă. De asemenea, apariția unei insuficiențe tricuspidiene neexplicată de condiția cardiacă pledează pentru prezența procesului tumoral intraatrial drept. Același lucru este valabil și pentru apariția unei hipertensiuni pulmonare neexplicată sau a unui embolism pulmonar repetat. Diagnosticul diferențial cu o pericardită constrictivă, uneori dificil de făcut prin examinările neinvazive, este elucidat prin cateterism, unde, existența unui gradient de presiune semnificativ între atriul și ventriculul drept în timpul sistolei atriale, sugerează posibilitatea existenței unui mixom atrial drept.

Există și tablouri clinice mai particulare în formele anatomo-clinice, denumite „mixomul complex" și „mixomul familial". În forma familială sînt prezente determinări multiple, cardiace sau/și în alte organe; în mixomul complex, pe lîngă localizarea cardiacă a tumorii, se întîlnesc manifestări cutanate, nevi pigmentari sau lentiginoză, noduli adrenocorticali, cu sau fără sindrom Cushing, tumori mamare sau testiculare de tip mixomatos, adenoame pituitare cu gigantism sau acromegalie etc. În astfel de cazuri, care după Braunwald (4) reprezintă pînă la 7% din totalul mixoamelor cardiace, vîrsta de apariție este mai tînără, localizarea nu este predilectă în atriul stîng ca în mixomul izolat, localizările pot fi multiple, iar recurențele postoperatorii mai frecvente (tabelul VII).

Tabelul VII

Caracteristici ale mixomului izolat, „complex", „familial" (reprodus după (4))

	izolat	„complex"	„familial"
Vîrsta medie de apariție (ani)	53	26	25
Localizare izolată atriu stîng (%)	76	30	37
Localizare multiplă (%)	1	53	30
Recurență postoperatorie (%)	1—3	22	12

Deși mixomul cardiac este o tumoare benignă, care se dezvoltă încet (uneori 10—15 ani) pînă să ajungă la dimensiuni care pot provoca tulburări hemodinamice, evoluția clinică este deseori capricioasă și bizară, putînd să apară tulburări nespecifice sau complicații, dintre care moartea subită nu este neobișnuită. Din această cauză, prognosticul este extrem de rezervat și, în toate cazurile în care există suspiciunea clinică de mixom, trebuie efectuate cît mai rapid investigații pentru precizarea diagnosticului.

Diagnostic. În legătură cu metodele de diagnostic și investigațiile utilizate în recunoașterea și precizarea diagnosticului de mixom cardiac și a stabilirii indicației operatorii, este necesară sublinierea unor particu-

Scanned with OKEN Scanner

larități ale valorii și limitelor pe care le au ecocardiografia și cateterismul cardiac. Impactul pe care l-a avut introducerea ecocardiografiei asupra acurateței diagnosticului și a istoriei naturale reiese în mod evident și din experiența Clinicii de cardiologie a Spitalului Fundeni. Astfel în perioada 1966—1976 din 10 cazuri observate, diagnosticul clinic de mixom a fost suspectat numai în 7 cazuri, în 3 cazuri diagnosticul a fost făcut doar la examenul necropsic; cele 7 cazuri suspectate clinic au fost confirmate prin cateterism cardiac și angiografie. În perioada 1977—1980 după introducerea examenului ecocardiografic de rutină, cele 15 cazuri suspectate clinic au fost confirmate atît ecocardiografic cît și angiocardiografic. Din totalul de 15 cazuri menționate, 6 au decedat (40%) înainte de intervenția operatorie, dintre care cel puțin la un caz decesul a survenit prin embolism sistemic, ca urmare a cateterismului cardiac. Controversele referitoare la utilizarea preferențială a ecocardiografiei pentru evitarea accidentelor posibile precum și efectuarea cît mai rapid posibil a intervenției chirurgicale, au dus la schimbarea radicală a prognosticului. Din cele 51 de cazuri observate între 1980—1988, în 42 diagnosticul de mixom și indicația operatorie s-a făcut doar pe baza examenului ecocardiografic, angiografia fiind utilizată numai în 9 cazuri, în care diagnosticul nu era suficient de clar. Decesul preoperator s-a înregistrat în 6 cazuri (13%). Deși nu se poate nega valoarea diagnostică deosebită preoperatorie a angiocardiografiei, dată fiind existența pericolului mobilizării de trombi sau de fragmente tumorale, se recomandă evitarea, pe cît posibil, a cateterismului și angiografiei în diagnosticul mixomului cardiac.

Ecocardiografia în mod M își păstrează încă o anumită valoare în diagnosticul mixoamelor pedunculate ale atriului stîng. Astfel, în timpul diastolei, cînd, de obicei, tumoarea prolabează prin orificiul atrioventricular, se evidențiază o masă de ecouri în spatele valvei anterioare. În anumite situații însă, cînd pedunculul de inserție este mai scurt și tumoarea este mai puțin mobilă, este necesară o investigație amănunțită atît a atriului stîng, cît și a orificiului valvular și a valvelor din diverse poziții (v. cap. Ecocardiografia). Mixomul atrial drept se vizualizează prin prezența ecourilor posterior valvei tricuspide, deși abordarea ecocardiografică este tehnic ceva mai dificilă. În depistarea mixoamelor ventriculare, stîngi sau drepte, ecocardiografia mod M are o valoare mult mai limitată.

Ecocardiografia bidimensională reprezintă un mijloc de investigație de valoare deosebită în stabilirea diagnosticului și a evaluării preoperatorii. Precizia și acuratețea acestei metode este suficientă pentru a stabili și efectua intervenția operatorie, fără a se mai face angiocardiografie (Braunwald, 1988). Spre deosebire de eco-mod M, eco-bidimensională poate evidenția și mixoamele ce nu prolabează, cele cu localizare ventriculară și, de multe ori, chiar masele tumorale mici. Din acest punct de vedere, în ultimii ani s-a produs o clasificare a mixoamelor atriale stîngi în patru clase, din care în primele două clase sînt mixoamele de dimensiuni mici, iar în ultimele două mixoamele cu dimensiuni mari, cu sau fără prolabare prin orificiul mitral (Charuzi și colab., 1985). O valoare particulară o are ecocardiografia bidimensională și în ceea ce privește diagnosticul diferențial între un mixom și un trombus, atît prin locali-

Scanned with OKEN Scanner

zare (trombii apar doar în porțiunea posterioară a atriului), cît și faptul că, în cazul mixoamelor, se evidențiază frecvent fenomene de translucență, datorită hemoragiilor provocate de vasele de neoformație bogat reprezentate în masa tumorală, fapt ce lipsește în cazul trombilor atriali. Asocierea acestor metode cu ecografia Doppler oferă posibilitatea evidențierii tulburărilor hemodinamice cauzate de procesul tumoral.

Utilizarea scintigrafiei, tomografiei computerizate și a magnetorezonanței în diagnosticul mixoamelor cardiace nu a dus la acumularea unei experiențe suficiente pentru a putea discuta unele particularități în ceea ce privește valoarea și limitele lor. Există indicii, însă, că tomografia computerizată și magnetorezonanța, prin posibilitatea de a preciza nu numai forma, dimensiunea, cît și structura și densitatea masei procesului tumorul, ar putea avea o valoare deosebită în diagnosticul și evaluarea postoperatorie.

PROGNOSTIC ȘI TRATAMENT

Prognosticul tumorilor cardiace este sever, indiferent de natura lor benignă sau malignă, primară sau metastatică, sau de localizarea lor intracavitară, miocardică sau pericardică; el este condiționat de complicațiile majore (tulburări de ritm sau conducere, embolism pulmonar sau sistemic, moarte subită) care pot apărea în orice formă de tumoare și în orice fază a evoluției lor. Pe de altă parte singura modalitate eficientă de tratament care poate preveni aceste complicații și poate îndepărta sau ameliora tulburările hemodinamice și clinice legate de dezvoltarea procesului tumoral, îl reprezintă intervenția chirurgicală. Întrucît evoluția tumorilor intracardiace — în special a mixomului — este imprevizibilă, se impune în toate cazurile în care suspiciunea de tumoare a fost confirmată, să se procedeze cu relativă urgență la intervenția chirurgicală. Ea trebuie efectuată pe cord deschis în circulație extracorporeală, pentru controlul vizual amănunțit al întinderii tumorii și eventual al caracterului său multiplu, precum și pentru evitarea fragmentării și embolizării sale. Mulți chirurgi preferă, pentru evitarea acestor complicații, utilizarea canulației venoase, extracardiace (femurală, cavă) pentru instalarea *by-pass*-ului cardiopulmonar (4).

Experiența cea mai bogată și perspectivele cele mai optimiste legate de intervenția chirurgicală privesc tumorile benigne și mai ales mixomul. Intervenția trebuie efectuată totdeauna pe cord deschis, modalitate operatorie care permite inspecția vizuală și controlul anatomic, rezecția completă și largă a procesului tumoral, precum și prevenirea recidivelor operatorii. Din 67 de mixoame operate într-o perioadă de peste 10 ani, noi am observat două recidive. Sînt citate și recidive controlaterale, motiv pentru care unii (11) recomandă o largă excizie a septului interatrial, în jurul foramenului ovale (locul de predilecție al inserției mixomului) și plastia cu un petec de dacron. Uneori datorită traumatismului exercitat de masa tumorală mixomatoasă asupra valvulelor mitrale în timpul prolabării diastolice și retragerii sistolice prin orificiul mitral, este necesară o rezecție a lor, cu o protezare corespunzătoare (se preferă protezele metalice). Apariția recidivelor este mult mai frecventă în ca-

Scanned with OKEN Scanner

zul mixoamelor complexe sau familiale, motiv pentru care în aceste cazuri se impune un control chirurgical amănunţit şi o rezecţie cît mai largă a zonei în care se află tumoarea pentru îndepărtarea „presupuselor celule pretumorale" (4) din această zonă. Bolnavii operaţi trebuie urmăriţi periodic (minimum de 2 ori pe an), clinic, ecocardiografic şi biologic, pentru a putea identifica în timp util o posibilă recidivă mixomatoasă.

În cazul altor tumori benigne cum ar fi rabdomiomul, fibromul, hemangiomul, lipomul, fibroblastomul papilar, cu localizare atît atrială cît şi ventriculară, dar şi la nivel valvular (aortic în cazul fibroelastomului) sau intramural (mai ales ţesut de conducere), îndepărtarea chirurgicală a tumorii pune mai frecvent decît în cazul mixomului problema rezecţiei aparatului valvular cu protezare, sau a exciziei miocardului septal cu implantarea consecutivă de pace-maker.

Revărsatele pericardice neoplazice necesită deseori o rezolvare chirurgicală prin excizia largă de pericard (mai ales în tumorile maligne de tip sarcom, mezoteliom) sau obliterarea cavităţii pericardice sau numai instalarea unui drenaj permanent. Polichimioterapia pe cale generală sau radioterapia, pot fi temporar utile.

În unele determinări cardiace din limfoame maligne sau leucemii, se pot obţine rezultate favorabile prin polichimioterapie sau cobaltoterapie. Aceste modalităţi de tratament pot ele însile provoca leziuni miocardice de tip fibrozant, mai ales la nivelul ţesutului de conducere sau leziuni pericardice, adesea de tip adeziv-constrictiv.

BIBLIOGRAFIE SELECTIVĂ

1. APETREI E., JOVIN GH., PETRESCU R., ORHA I., CIUDIN R., CARP C. — „Cardiac myxomas". A study of 67 cases. World Congress of Cardiology, Washington, sept. 1986. Abstr.
2. BECKER E. A., ANDERSON H., BRAUNWALD E., McGOON CD. — Cardiac Pathology. An integrated text and colour atlas, 1983, Raven Press, New York.
3. BECKER B., LOEFLLER J., LEOPOLD K., UNDERWOOD D. — Semin. Surg. Oncol., 1985, 161.
4. BRAUNWALD E. (sub red.) — Heart Disease, ed. a 3-a, W. B. Saunders Comp., Philadelphia, 1988, 1470—1483.
5. BULKLEY B. H., HUTCHINS G. M. — A fifty year review, Am. Heart J., 1979, 97: 639.
6. DAVIES M. J. — Tumors of the heart and pericardium, în: „The Pathology of the Heart", (sub red. A. Pomerance, M. J. Davies), Oxford, Blackwell Scientific Publ., 1975, 423—440.
7. EFFERT S., DOMANIG E. — Ger. Med. Mon., 1959, 4, 1.
8. FISCHER J. — Cardiovasc. Rev.-Rep., 1983, 9, 1195.
9. GOLDBERG H. P. şi colab. — Circulation, 1952, 6, 762.
10. GOODWIN J. F. — „Symposium on cardiac tumors. The spectrum of cardiac tumors", Am. J. Cardiol., 1968, 21, 307.
11. HURST J. V. — „The Heart", McGraw-Hill Book Comp., New York, 1986.
12. KAPOOR A. S. (sub red.) — Cancer of the Heart, Springer Verlag, New York, 1986.

Scanned with OKEN Scanner

CAPITOLUL XLIV

CONDIȚII CIRCULATORII HIPERKINETICE

AL. IOAN

GENERALITĂȚI

Condițiile circulatorii hiperkinetice se caracterizează prin creșterea debitului cardiac în repaus. Rezistențele vasculare periferice sînt obligatoriu scăzute corespunzător, astfel încît nu apare o creștere semnificativă a tensiunii arteriale. Timpul de circulație este constant scăzut și viteza de circulație crescută. În ansamblu se realizează condițiile unei hiperkinezii circulatorii sau ale unei circulații hiperdinamice.

Din aceste caracteristici rezultă și termenii sinonimi întrebuințați în literatura de specialitate ca: sindroame (sau stări) cu debit cardiac crescut, respectiv sindroame (sau stări) circulatorii hiperdinamice.

CADRU NOZOLOGIC. CLASIFICARE

Creșterea debitului cardiac în condiții de repaus și de efort poate apărea în diverse condiții fiziologice, în numeroase entități nozologice ca și după droguri vasodilatatoare.

În tabelul I se prezintă o clasificare a acestor condiții, care va fi detaliată în continuare.

FIZIOPATOLOGIE

Debitul cardiac (exprimat ca index cardiac) măsoară la normal între 2,5 și 4 l/min/m² în repaus iar limita superioară odată depășită se consideră că există o condiție sau un sindrom circulator hiperkinetic. În unele situații se ajunge la valori ale debitului cardiac reprezentînd dublul normalului sau chiar mai mult.

Cum debitul cardiac este determinat de patru factori: presarcina, inotropismul, frecvența cardiacă și postsarcina ventriculară, în modificarea unuia sau mai multora dintre aceștia trebuie căutată explicația apariției sindroamelor hiperkinetice.

Scăderea postsarcinii ventriculare. În condițiile cu debit crescut, postsarcina este întotdeauna scăzută, în principal prin scăderea rezisten-

Scanned with OKEN Scanner

țelor vasculare sistemice (prezența unor comunicații arteriovenoase sau/și arteriolodilatație), iar în cazul particular, dar frecvent, al anemiilor și prin scăderea vîscozității sanguine. Scăderea postsarcinii determină direct creșterea debitului cardiac.

Cel puțin în unele situații, scăderea postsarcinii ar acționa și indirect prin creșterea umpleriii venoase în raport cu capacitatea patului vascular, cee a ce ar duce la creșterea „presiunii de umplere circulatorii" (Guyton). Întoarcerea venoasă este direct proporțională cu diferența dintre această presiune și cea din atriul drept. Creșterea ei determină mărirea

Tabelul nr. 1

Clasificarea stărilor și sindroamelor hiperkinetice

Sindroame hiperkinetice	Forma primară: Sindromul cardiac hiperkinetic. Forme secundare din: — Hipertiroidism — Anemii — Fistule arteriovenoase — Beri-beri — Sindrom febril — Insuficiență renală cronică — Insuficiență respiratorie cronică globală — Insuficiență hepatică — Sindromul carcinoid — Boala Albright — Boli dermatologice: eritrodermii, psoriazis, dermita exfoliativă.
Stări fiziologice cu debit cardiac crescut	— Expunerea la căldură umedă — Sarcina
Acțiuni farmacologice	— Administrarea de droguri vasodilatatoare în doze mari.

volumului de sînge întors la inimă ceea ce, în condițiile de inotropism normal, duce la creșterea în continuare a debitului cardiac fără o mărire notabilă a presiunii telediastolice ventriculare drepte (citat după 13). **Creșterea primară a presarcinii** nu pare a interveni cauza în sindromul hiperkinetic.

Creșterea debitului cardiac. În condițiile de pre- și postsarcină constantă, inotropismul poate duce la mărirea debitului sistolic prin sporirea fracției de ejecție ventriculară. Pînă la anumite limite și creșterea *frecvenței* duce la mărirea debitului cardiac. În sindromul cardiac hiperkinetic (12), creșterea debitului sistolic prin creșterea inotropismului este probabil *primum movens* al restructurării hemodinamice, scăderea rezistențelor periferice fiind secundară. Nu este exclus ca și în hipertiroidism acest lucru să fie, cel puțin parțial, adevărat.

Scanned with OKEN Scanner

Diferența arteriovenoasă de O_2 este de obicei scăzută, știut fiind că în mod normal este de circa 4 ml O_2/dl corespunzînd unei valori arteriale de 19 ml O_2/dl și unei valori venoase de 15 ml O_2/dl. Diferența arteriovenoasă de O_2 este scăzută în sindromul circulator hiperkinetic chiar în acele cazuri în care debitul cardiac ar părea să crească printr-un mecanism *feed back*, spre a asigura necesitățile tisulare, ca în hipertiroidism și anemii, fiind vorba deci de o supracompensare.

Insuficiența cardiacă se poate instala în unele sindroame circulatorii hiperkinetice îndeosebi în anemii și hipertiroidii severe sau fistule arteriovenoase cu debit mare. Reducerea postsarcinii ventriculare previne un timp insuficiența cardiacă, ceea ce nu se întîmplă în insuficiența cardiacă congestivă cronică în care postsarcina este crescută și tinde să agraveze sau să precipite disfuncția miocardică.

Unele particularități vin să singularizeze acest tip de insuficiență cardiacă în raport cu decompensările obișnuite. Debitul cardiac este scăzut față de cifrele anterioare decompensării, dar totuși crescut, sau la limita superioară, în raport cu valorile normale. De aceea, această condiție patologică este numită și insuficiență cardiacă cu debit crescut. **Timpul de circulație** este scăzut sau normal, iar diferența arteriovenoasă de O_2 mai mică sau normală, în contrast cu formele comune de insuficiență cardiacă în care acești parametri sînt semnificativ crescuți.

Decompensarea este de la început biventriculară. Digitalicele cresc debitul cardiac, dar în general insuficiența cardiacă este refractară la tratamentul convențional (glicozizi tonicardiaci, diuretice). Drogurile vasodilatatoare sînt desigur contraindicate. Tratamentul etiologic, cînd este posibil, este singurul eficient și duce la normalizarea hemodinamică, adică la dispariția sindromului hiperkinetic și a insuficienței cardiace.

De obicei instalarea unui sindrom hiperkinetic decompensează o cardiopatie anterioară evidentă sau latentă. Alteori, sindromul hiperkinetic determină insuficiența cardiacă după decenii de la instalare, probabil prin progresia cardiopatiei ischemice (ca în fistula arteriovenoasă sistemică).

Insuficiența cardiacă poate apărea și pe o inimă indemnă și aceasta chiar la sugari sau copii, dar eventualitatea este rară.

În multe sindroame hiperkinetice boala primară poate produce și o alterare miocardică directă, ca în hipertiroidism, unele anemii, beriberi etc.

TABLOU CLINIC

Tabloul clinic este relativ unitar. Adeseori bolnavii se plîng de palpitații și dispnee la efort. Pulsul este de obicei tahicardic, amplu, zvîcnitor. Tensiunea arterială maximă are tendința de-a crește spre limita superioară a normalului, iar minima de-a scădea, astfel încît presiunea pulsului devine mare. În cazuri mai severe, apar semne periferice similare celor din insuficiența aortică, dar mai puțin manifeste. La auscultație

inimii, zgomotul I este accentuat la vîrf și zgomotul II este dedublat, chiar în expir, cu accentuarea componentei pulmonare. Zgomotul III fiziologic este frecvent întîlnit. Uneori se percepe și un clic ejecțional aortic. Suflurile sistolice funcționale cu localizare mezocardică sau/și în aria pulmonarei sînt frecvente. Suflurile diastolice funcționale sînt excepționale, putîndu-se întîlni îndeosebi în sicklemie.

Hiperkinezia circulatorie explică apariția frecventă a suflurilor continue venoase cervicale, ce nu au scăpat autorilor clasici care le-au denumit plastic: zgomotul de roată de tors, șoșotitul călugărițelor, zgomotul de diabolo. Adesea se aude și un zgomot vascular supraclavicular drept.

S-a afirmat că în ansamblu pentru neinițiat, sindromul ar sugera prin semnele cardiace o leziune mitrală și prin cele periferice insuficiența aortică.

EXAMENE PARACLINICE

Dintre determinările hemodinamice au valoare diagnostică: scăderea timpului de circulație (determinat de exemplu cu lobelină), scăderea raportului fază preejecțională/timp de ejecție al ventriculului stîng, creșterea debitului cardiac cuantificat neinvaziv. Cateterismul cardiac, rar indicat, confirmă datele expuse mai sus.

În unele cardiopatii congenitale, îndeosebi cele cu șunt stînga-dreapta mare, pot să apară sindroame circulatorii hiperdinamice localizate la jumătatea dreaptă a circulației (ca în defectul septal atrial), sau chiar la inima în întregime și circulația pulmonară, cu excluderea circulației arteriale, (persistența canalului arterial), care depășesc cadrul acestui capitol.

SINDROMUL CARDIAC HIPERKINETIC

DEFINIȚIE. CADRU NOZOLOGIC

O mare parte din populația adultă, 20% în studiul de la Framingham (Kannel și col. Hore), constituită mai ales din femei și tineri, acuză tulburări subiective pe care le referă la aparatul circulator, îndeosebi la inimă. Ele au fost etichetate cu diverse denumiri: astenie neurocirculatorie, sindrom Da Costa, sindromul inimii iritabile, nevroză cardiacă etc.

Din acest grup numeros se izolează o minoritate de bolnavi — probabil în jur de 10% — cu un tablou hemodinamic caracteristic. Examenul general arată prezența „circulației de lux", excesivă în raport cu necesitățile metabolice ale periferiei. Debitul cardiac este crescut îndeosebi pe seama creșterii debitului sistolic și nu prin creșterea frecvenței cardiace. Se constată de asemenea: scăderea rezistenței periferice, creșterea inotropismului, a ratei de ejecție a ventriculului stîng, scăderea timpului de circulație și a diferenței arteriovenoase de O_2. Caracteristicile acestor tulburări cardiocirculatorii au fost definite sintetic de Gorlin (12)

care le-a înglobat în așa-numitul sindrom cardiac hiperkinetic. Termenul statuează originea sa primitiv cardiacă. Creșterea debitului cardiac și a forței de contracție se află la originea sindromului, pe cînd scăderea rezistențelor periferice și a diferenței arteriovenoase de O_2 sînt considerate ca secundare.

FIZIOPATOLOGIE

Tabloul hemodinamic sugerează creșterea activității beta-adrenergice, atestată și de efectul spectacular al drogurilor beta-blocante. În această idee, Frolich și colab. definesc sindromul cu o stare circulatorie hiperadrenergică.

Mecanismul intim este încă neprecizat, dar se poate bănui o creștere a numărului beta-receptorilor, deoarece în organism nu există o substanță exclusiv beta-adrenergică. S-ar putea totuși invoca, ca o ipoteză alternativă, și o scădere a prelevării tisulare a O_2 cu reducerea diferenței arteriovenoase de oxigen. Scăderea rezistenței periferice și creșterea debitului cardiac ar fi secundare. Lipsa tahicardiei în repaus, în majoritatea cazurilor, a fost invocat drept argument împotriva acestui determinism periferic al sindromului (20).

Etiologia și eventualul substrat morfopatologic și biochimic al sindromului sînt necunoscute.

TABLOU CLINIC

Bolnavii, de obicei tineri, majoritatea sub 35 de ani, se prezintă cu o simptomatologie variată și polimorfă pe care o referă îndeosebi la inimă. Domină palpitațiile, uneori dureroase, durerile precordiale de lungă durată — atipice deci pentru angina pectorală — respirația suspinoasă, uneori dispnea de efort. Tulburările se accentuează cu efortul și cu stressul psihic. Aceste manifestări sînt adesea înglobate într-un complex simptomatic psihonevrotic: astenie, fatigabilitate, cefalee, senzație de „cap tulbure" — relatată uneori ca amețeală, dar fără vertij adevărat — nervozitate, tulburări de somn, tinitus etc. Performanța fizică este efectiv redusă, cum o atestă probele ergometrice, din cauza tahicardiei de efort disproporționate. Simptomatologia este comună cu a altor tulburări cardiace funcționale, dar în mod caracteristic acestea sînt ameliorate spectacular de beta-blocante.

La examenul obiectiv cardiovascular, pulsul apare amplu și zvîcnitor, tensiunea arterială maximă și minimă este în limite normale, cu tendință la creștere pentru prima și de scădere pentru secunda, de unde rezultă creșterea presiunii pulsului. Uneori se constată dans arterial, dar alte semne periferice, similare celor din insuficiența aortică, sînt rare. Frecvența cardiacă este de obicei normală în repaus, dar tahicardia de efort este excesivă.

Șocul apexian este hiperkinetic, dar nu susținut. Zgomotul I este accentuat în focarul mitral. Un clic protosistolic aortic este comun și nu arareori se percep sufluri sistolice mezocardiace sau în focarul pulmonarei cu caractere „anorganice". Un zgomot sistolic supraclavicular drept și sufluri continue venoase cervicale vin uneori să ateste hiperkinezia circulatorie.

Scanned with OKEN Scanner

Electrocardiograma este de obicei normală. Relativ rar apar modificări de ST-T, accentuate de ortostatism sau dispărînd la schimbarea de poziție, îmbrăcînd aspectul simpaticoton.

Examenul radiologic cardiac standard este normal.

Timpul de circulație (de ex. cu lobelină) este scurtat. La *înregistrarea traseelor sincrone* faza preejecțională și timpul de ejecție al ventriculului stîng sînt scurtate, iar raportul dintre ele de asemenea, demonstrînd hiperkinezia cardiacă.

La proba de efort ergometrică tahicardizarea este disproporționată în raport cu travaliul impus. Dacă tahicardia existentă în repaus dispare la efort se poate infirma diagnosticul. Kaltenbach subliniază normalizarea probei de efort după 90 minute de la administrarea de beta-blocante în doze mici: propranolol 20 mg, pindolol 2,5 mg. Debitul membrelor este crescut fapt ce poate fi dovedit prin pletismografia cu ocluzie venoasă.

Cateterismul cardiac furnizează date caracteristice, dar este indicat numai excepțional. Elementul caracteristic este creșterea debitului cardiac, realizată îndeosebi prin mărirea debitului sistolic. Datele obținute de Gottsegens pe 15 cazuri în paralel cu datele obținute la normali sînt evocatoare: indexul cardiac între 6,1 și 10,1 l/min/m² (în medie 7,8±1,56), indexul sistolic între 61 și 128 ml/sistolă/m² (în medie 89±21,3), față de valorile normale ale indexului cardiac de 2,8—6,2 (în medie 4,2±1,1 l/min/m² și a celui sistolic de 29—74 (în medie 51±19,7 ml/sistolică/m²). Valorile corespund aproape la dublul valorilor normale.

DIAGNOSTIC POZITIV ȘI DIFERENȚIAL

Simptomatologia sindromului cardiac hiperkinetic nu este îndestul de caracteristică pentru a permite mai mult decît o suspiciune clinică. Investigațiile invazive nu sînt indicate decît excepțional, astfel încît diagnosticul trebuie fundamentat pe argumente obținute prin investigații neinvazive. Dintre acestea o valoare reală au: scurtarea timpului de circulație, modificarea fazelor sistolei cardiace și proba de efort standardizată deficientă, dar normalizîndu-se prin administrarea de beta-blocante în doze mici. Prolapsul valvular mitral poate avea o simptomatologie similară, dar aportul ecocardiogramei este decisiv în cazurile îndoielnice. Similitudini simptomatice există și cu tetania hipomagneziemică, de altfel frecvent asociată cu prolapsul valvular mitral primar. Nevroza anxioasă, uneori cu o componentă de depresie endo- sau exogenă, nu poate fi deosebită fără investigații suplimentare ce atestă hiperkinezia cardiacă. De altfel, modificările hemodinamice din nevroza anxioasă, uneori similare cu cele din sindromul cardiac hiperkinetic, pledează pentru asocieri sau incertitudinii nozografice. Tipic în nevroza anxioasă, capacitatea de efort este redusă prin creșterea excesivă a consumului de O_2, diferența arteriovenoasă de O_2 scăzută, nivelurile serice ale lactatului crescute. Administrarea i.v. de lactat declanșează „accese de panică".

Scanned with OKEN Scanner

Sindroamele circulatorii hiperkinetice secundare pot ridica uneori probleme de diagnostic diferențial, îndeosebi în anemiile ușoare și în hipertiroidismul frust, impunînd investigațiile corespunzătoare. Problemele diagnosticului diferențial cu unele afecțiuni cardiace organice se referă la: insuficiența mitrală ce poate fi simulată de suflul sistolic funcțional, la accentuarea zgomotului I care poate sugera stenoza mitrală, la „semnele periferice", care pot simula o insuficiență aortică. După un episod febril se diagnostichează uneori eronat o miocardită.

PROGNOSTIC

Prognosticul imediat este favorabil iar cel îndepărtat mai puțin cunoscut. S-a sugerat, pe baza unor similitudini clinico-hemodinamice, posibilitatea evoluției spre o cardiomiopatie obstructivă, fără să fi fost aduse argumente decisive în acest sens. De asemenea, elementele comune sindromului cardiac hiperkinetic și unui subgrup de hipertensiuni esențiale incipiente cu debit cardiac mărit și rezistențe periferice normale nu poate fi trecută cu vederea. Evoluția s-ar face de la acest sindrom — cu debit cardiac crescut și rezistențe periferice scăzute în repaus și efort — la hipertensiunea de graniță — cu debit cardiac crescut în repaus, dar normal în efort, cu rezistență periferică normală în repaus și crescută în efort — la hipertensiunea arterială inițială — cu debit cardiac normal în repaus și scăzut în efort și rezistențe periferice scăzute chiar în repaus. S-a descris însă și o entitate clinico-hemodinamică ce se caracterizează prin coexistența inimii hiperkinetice cu o hipertensiune severă (14).

TRATAMENT

Tratamentul se axează pe administrarea drogurilor beta-blocante în doze mici sau moderate și pe antrenament fizic gradat. Tranchilizantele sînt adeseori utile.

HIPERTIROIDISMUL

DEFINIȚIE. CLASIFICARE

Tireotoxicoza sau tirotoxicoza este un sindrom rezultînd din creșterea durabilă a nivelurilor hormonilor tiroidieni în mediul extracelular, respectiv a fracțiunii libere a hormonilor tiroidieni în plasmă. Hormonii circulă în plasmă în cea mai mare parte legați de proteine, dintre care cea mai importantă este TBG *(tyroxine bindig globulin)*. În marea majoritate a cazurilor, tirotoxicoza este consecința hipertiroidismului definit prin creșterea sintezei hormonale la nivelul tiroidei (29).

Principalele forme de hipertiroidism sînt: boala Graves-Basedow, gușa multinodulară tireotoxică și adenomul toxic.

Scanned with OKEN Scanner

Triiodotironina (T_3) este probabil hormonul tiroidian activ și tiroxina (T_4) precursorul imediat (prohormonul). Afinitatea receptorilor celulari este mai mare pentru T_3, care are și cea mai mare activitate biologică. T_3 provine în cea mai mare parte din monodeiodarea periferică, a T_4 și mai puțin din secreția glandulară.

Este probabil că acțiunea hormonilor tiroidieni se exercită asupra celulelor la mai multe niveluri: nucleu, mitocondrii și membrană celulară. Pe toate aceste structuri se găsesc receptori pentru hormonii tiroidieni (15).

La nivelul nuclear stimulează aparatul genetic al celulei cu creșterea ADN, creșterea mARN și în final a sintezei ribozomiale a proteinelor și a consumului de O_2 (15).

Deosebit de interesantă este acțiunea asupra mitocondriilor la nivelul cărora se produce ultimul act al respirației: oxidarea prin transferul de electroni la O_2 de-a lungul lanțului respirator. Se produce o creștere a numărului de unități respiratorii, a producției de fosfați macroergici, a sintezei proteice și a consumului de O_2. De asemenea, hormonii stimulează transportul glucidelor și a unor aminoacizi prin membrana celulară (7, 15).

În ultimă instanță, se produce o creștere a metabolismului și a consumului de O_2 al organismului întreg. Mărirea consecutivă a necesităților tisulare și a termogenezei, condiționează vasodilatația cu scăderea rezistențelor periferice și creșterea debitului cardiac.

Hormonii tiroidieni exercită și o acțiune directă asupra inimii care se traduce prin creșterea inotropismului, cu mărirea debitului cardiac, indiferent de pre- și postsarcină. Este deci verosimil ca sindromul circulator hiperkinetic din hipertiroidism să aibă mecanisme multiple de producere. Concomitent, hormonii tiroidieni produc o creștere a pantei depolarizării lente diastolice a celulelor *pacemaker* din nodul sinusal, ceea ce condiționează tahicardia și reducerea perioadei refractare efective miocardice favorizînd producerea aritmiilor.

Mecanismele subcelulare ale acțiunii pe inimă a hormonilor tiroidieni sînt mai puțin clare. Efectul pare mediat și la acest nivel, de creșterea sintezei proteice. De asemenea crește activitatea unor enzime cheie ca Na^+—K^+—ATP-aza și p-nitrofenil fosfataza — K^+ dependentă, crește sinteza și se alterează structura miozinei (5), crește activitatea miozin-ATP-azei, crește eliberarea de Ca^{2+} din reticulul endoplasmatic către miofibrile.

Asemănarea manifestărilor hipertiroidismului cu a stărilor hipersimpatico-adrenergice a suscitat numeroase cercetări. S-a demonstrat însă că nivelele serice ale: noradrenalinei, adrenalinei, dopaminei, dopamin-betahidroxilazei (enzimă care catalizează trecerea dopaminei în noradrenalină) sînt reduse în hipertiroidism. Nici răspunsul la administrarea de catecolamine (exogene) nu este crescut. Totuși, efectele beta-blocantelor în hipertiroidism sînt remarcabile: scad frecvența cardiacă și consumul de O_2 al inimii, cresc timpul de circulație, dar nu realizează, după cum nu o face nici reserpina, normalizarea dinamicii cardiace. Astfel, faza preejecțională și timpul de ejecție al ventriculului stîng rămîn

Scanned with OKEN Scanner

scăzute. Este deci în afară de orice îndoială că modificările din hipertiroidism nu sînt exclusiv dependente de sistemul simpatico-adrenergic. S-a incriminat o creştere a numărului sau a afinităţii beta-receptorilor cardiaci. Mai probabil creşte numărul acestora, prin augmentarea conversiei alfa-receptorilor în beta-receptori.

Manifestările cardiace sînt constante în hipertiroidism, culminînd cu cardiotireoza, complicaţie determinantă pentru prognosticul *quo ad vitam* al hipertiroidienilor.

TABLOU CLINIC

Simptomele şi semnele generale şi locale tiroidiene şi oculare sînt descrise pe larg în tratatele de endocrinologie şi nu vom insista asupra lor.

Fenomenele cardiovasculare sînt constante în hipertiroidism.

Tahicardia nu lipseşte aproape niciodată, pulsul menţinîndu-se permanent peste 80/minut, chiar în somn, spre deosebire de tahicardia nevroticilor. Absenţa acestui semn sugerează asocierea unui sindrom de sinus bolnav cu hipertiroidia.

Tensiunea arterială sistolică este la limita superioară a normalului sau o depăşeşte cu puţin. Tensiunea diferenţială este crescută, iar pulsul este amplu şi zvîcnitor. Şocul apexian este hiperkinetic. Zgomotul I este accentuat la vîrf, sugerînd uneori stenoza mitrală, iar zgomotul II accentuat la pulmonară. Suflurile sistolice funcţionale sînt frecvente. S-a descris un zgomot asemănător frecăturii pericardice audibil în spaţiul II intercostal stîng *(Means-Lerman scratch)* atribuit, credem pe nedrept, frecării arterei pulmonare de pericard sau pleură, în condiţiile hiperkinezei circulatorii. Mai probabil este un suflu de ejecţie cu caractere particulare. Mai frecvent decît la eutiroidieni se asociază un prolaps valvular mitral primar (cu sau fără semne auscultatorii) care nu este influenţat de normalizarea funcţiei tiroidiene.

Suflurile venoase continue cervicale şi zgomotul supraclavicular stîng atestă şi ele hiperkinezia circulatorie. Suflul continuu perceput pe tiroidă şi atribuit creşterii irigaţiei glandei este patognomic pentru hipertiroidism, dar este rar întîlnit. Suflurile sistolice se pot întîlni şi pe guşi fără hiperfuncţie.

CARDIOTIREOZA

Cardiotireoza (boala cardiacă tireotoxică, cardiopatia tiroidiană) se afirmă în prezenţa: fibrilaţiei atriale, insuficienţei cardiace sau apariţiei crizelor anginoase. Este o complicaţie frecventă şi severă, îndeosebi la vîrstnici (circa 50% din cazuri peste 60 ani, practic constantă peste 70 de ani) şi apare în toate formele severe de hipertiroidie. După unii autori, ea ar fi deosebit de frecventă în adenomul toxic. Adeseori hipertiroidia agravează o boală cardiacă anterioară, de obicei stenoza mitrală sau cardiopatia ischemică cronică. Aceasta din urmă poate fi relevată exclusiv de hipertiroidism. Cardiotireoza, chiar severă, este complet reversibilă. De aceea, o apreciere asupra gravităţii reale a cazului poate fi făcută numai după realizarea terapeutică a eutiroidei.

Cea mai frecventă dintre aritmii este fibrilaţia atrială, paroxistică sau mai adesea cronică. Incidenţa ei creşte cu severitatea clinică a cazu-

Scanned with OKEN Scanner

rilor și cu vîrsta; astfel, la hipertiroidienii în vîrstă de peste 60 de ani, fibrilația atrială tirotoxică a fost găsită la 42% (6% paroxistică, 36% cronică). De asemenea, este foarte frecventă în valvulopatiile mitrale reumatismale cu hipertiroidism. Frecvența ventriculară în fibrilație este deosebit de ridicată (160—180/min. sau chiar mai mult) și este greu de controlat cu glicozizi tonicardiaci chiar în doze mari. Pe electrocardiogramă undele f sînt relativ mari. Extrasistolia atrială pe fond de tahicardie sinusală nu este rară. Flutterul atrial, aritmiile ventriculare, blocurile atrioventriculare sînt rare.

Insuficiența cardiacă apare frecvent mai ales la vîrstnici, relevînd de obicei o cardiopatie ischemică latentă. Apariția pe un cord anterior strict normal este posibilă dar rară.

Aspectul vioi al unui bolnav în insuficiență cardiacă, extremitățile calde în prezența stazei sistemice, rezistența la tonicardiace, trebuie să sugereze posibilitatea unui hipertiroidism. Diagnosticul clinic este dificil în forma apatică a sindromului (bolnav apatic, bradipsihic și bradikinetic), în care tulburările cardiace sînt dominante, iar aspectul bolnavului derutant. Hipertiroidia, chiar frustă, agravează notabil valvulopatiile mitrale reumatice. Asocierea cu stenoza mitrală este credem mai frecventă decît ar implica-o prevalența bolilor respective.

Uneori la bolnavii hipertiroidieni în insuficiență cardiacă apar insuficiențe mitrale și tricuspidiene funcționale sau prin disfuncții de pilieri, deseori reversibile. Angina pectorală se agravează sau apare pe coronare angiografic normale, datorită creșterii consumului de O_2 miocardic. Infarctul miocardic este mai rar decît la eutiroidieni. L-am întîlnit însă după corectarea hipertiroidismului, mai ales dacă s-a ajuns la un hipotiroidism iatrogen.

EXAMENE PARACLINICE

Electrocardiograma, nu arată modificări caracteristice, în afara aritmiilor normo- sau heterotope mai sus-amintite. Modificările ST-T subendocardice sînt frecvente și pot fi exclusiv de cauză tiroidiană.

La **examenul radiologic** standard, pulsațiile ventriculului stîng, aortei, arterei pulmonare sînt ample. Cardiomegalia este un argument pentru cardiotireoza instalată sau pentru o cardiopatie organică asociată.

Timpul de circulație este scurtat iar în prezența insuficienței cardiace poate fi normal.

Pe *fonocardiogramă* zgomotul II survine adeseori înainte de sfîrșitul undei T (Hegglin). Pe traseele sincrone (Weissler) faza preejecțională este scurtată, timpul de ejecție al ventriculului stîng normal și raportul dintre ele micșorat, atestînd hiperkinezia cardiacă (19).

Colesterolul seric este scăzut, nivelurile fiind invers proporționale cu ale hormonilor tiroidieni.

DIAGNOSTICUL HIPERTIROIDISMULUI

Diagnosticul hipertiroidismului este sugerat de datele clinice în marea majoritate a cazurilor. Se impune însă întotdeauna ca diagnosticul să fie confirmat prin investigația funcției tiroidiene. Aceasta trebuie reali-

Scanned with OKEN Scanner

zată și în afara unei suspiciuni clinice pertinente, în cazurile fibrilației atriale sau insuficienței cardiace rezistente la digitalice. Circa 1/8 din bolnavii cu fibrilație atrială aparent idiopatică au hipertiroidism subclinic și necesită practicarea unui test cu TRH, înainte de excluderea acestui diagnostic (Forfar, Miller, Taft, 1979; Forfar și Taft, 1982).

Criteriile minime de diagnostic sînt: creșterea nivelurilor serice de T_3 și/sau T_4 împreună cu creșterea R T_3 U. Determinarea R T_3 U este indispensabilă, deoarece capacitatea de legare a proteinelor plasmatice poate influența nivelurile hormonale (Preedy și col.). Testul R T_3 U *(Resin T_3 Uptake)* măsoară indirect nivelul hormonilor tiroidieni liberi în plasmă, nelegați de proteine, singuri activi la nivelul tisular. Valorile normale sînt între 25 și 35%. Acestea cresc în hipertiroidism, dar și în caz de scădere a TBG. Fracțiunea liberă a hormonilor tiroidieni (FT_4% și FT_3%) se poate determina și direct prin tehnica mai dificilă a dializei. Radioiodcaptarea tiroidiană cu I 131 este de obicei mai mare de 45% și la 24 de ore în toate formele de hipertiroidie, cu excepții celei induse de iod. Este scăzută în tireotoxicozele fără hipertiroidie.

În formele comune ale sindromului hipertiroidian (boala Graves-Basedow, adenom toxic, gușă polinodulară hipertiroidizată, tiroidită Hashimoto) tireostimulina hipofizară (TSH) este scăzută sau normală.

Spre deosebire de ceea ce survine la normal, TRH *(thyrotropin releasing hormone)* nu determină creșterea tireostimulinei hipofizare, nivelurile serice chiar minimal crescute ale hormonilor tiroidieni circulanți inhibînd prin *feed back* secreția TSH.

Testul TRH-TSH este util pentru diagnosticul hipertiroidismului frust cu valori T_3, T_4 normale sau la limită.

DIAGNOSTIC POZITIV ȘI DIFERENȚIAL

Diagnosticul pozitiv și diferențial al cardiotireozei se bazează pe semnele clinice și biologice de hipertiroidie și pe semnele cardiace menționate sau numai pe datele biologice și manifestările cardiace.

Prezența unei afecțiuni cardiace organice concomitente face și mai important diagnosticul hipertiroidismului, tratamentul corect ducînd la ameliorări remarcabile.

Diagnosticul diferențial se face cu alte sindroame circulatorii hiperkinetice, prolapsul valvular mitral, nevroza anxioasă. Confuzia cu stenoza mitrală și cardiopatia ischemică cronică este posibilă, în ambele sensuri. La vîrstnici, insuficiența cardiacă este frecvent atribuită exclusiv cardiopatiei ischemice, deoarece hipertiroidismul nu este măcar evocat, îndeosebi cînd îmbracă forma apatică.

EVOLUȚIE, PRONOSTIC

Evoluția cardiotireozei este constant favorabilă sub tratament bine condus. De asemenea, ameliorarea cazurilor asociate cu cardiopatii organice este mai marcată decît ar sugera-o severitatea clinică inițială. Majoritatea bolnavilor cu fibrilație atrială se convertesc spontan în ritm sinusal, de la cîteva zile la 4 luni după realizarea eutiroidei. Restul pot fi convertiți electric sau chimic, rezultatul fiind durabil chiar în afara unui tratament antiaritmic cronic. Invers, ignorarea hipertiroidismului implică un pronostic grav la cardiacii organici.

Scanned with OKEN Scanner

TRATAMENT

Tratamentul, axat în principal pe reducerea secreției hormonilor tiroidieni, este de resortul endocrinologului. Implicațiile cardiologice trec pe primul plan în caz de cardiotireoză. Sînt de reținut din acest punc de vedere: curabilitatea completă a cardiotireozelor pure; ameliorări notabile în formele asociate altor cardiopatii; relativa ineficiență a glicoizilor tonicardiaci; efectele benefice și rapide, dar nu curative, ale betablocantelor.

Ca tratament de fond se poate alege între: tiroidectomia subtotală, antitiroidienele de sinteză asociate cu administrarea de doze mici din soluția Lugol-forte, administrarea iodului radioactiv. Toate aceste metode sînt extrem de eficace, dar nu lipsite de dezavantaje. Tratamentul chirurgical este indicat în: adenomul toxic, gușa polinodulară tireotoxică, la bolnavii tineri cu boala Graves-Basedow, la bolnavii necooperanți sau greu de urmărit medical ulterior. Manifestările de cardiotireoză, chiar severe inițial, nu contraindică intervenția chirurgicală. În orice caz, operația trebuie precedată de realizarea eutiroidei prin tratament medicamentos corect condus.

Administrarea radioiodului, deosebit de ușor de aplicat — ceea ce o indică la bătrîni, tarați etc. — are dezavantajul dificultăților legate de determinarea dozelor realmente adecvate. Tratamentul trebuie precedat de administrarea de propranolol și urmat de antitiroidiene de sinteză timp de 3 luni, interval în care acționează plenar radioiodul.

Antitiroidienele de sinteză asociate cu Lugol-forte în doze mici sînt indicate în boala Graves-Basedow, hipertiroidii ușoare fără semne oculare. Administrarea lor este lipsită de sens în tirotoxicozele fără creșterea sintezei hormonilor tiroidieni, ca în supradozarea terapeutică a acestora, deci fără hipertiroidism propriu-zis. Propranololul este eficace în toate formele, în doze de 20—40 mg, de 3 ori pe zi, avînd avantajul unei acțiuni imediate.

Fibrilația atrială cu ritm frecvent se tratează cu propranolol sau/și digoxină, intravenos sau per oral după urgența cazului. Digitoxina este uneori mai activă decît digoxina în rărirea frecvenței ventriculare, îndeosebi în tratamentul de întreținere. Dozele trebuie permanent ajustate în funcție de eficiența terapiei antitiroidiene, necesarul modificîndu-se notabil. Altfel există un mare risc de intoxicație digitalică.

În insuficiența cardiacă, administrarea propranolului nu este contraindicată, fiind necesară asocierea sa la tratamentul convențional (digitalice, diuretice).

ANEMIILE

Anemiile, indiferent de cauză, sînt susceptibile de-a determina un sindrom circulator hiperkinetic tipic, cu mărirea debitului cardiac (atît prin creșterea frecvenței cardiace, cît și a debitului sistolic), scăderea rezistențelor periferice și scăderea timpului de circulație.

În anemiile ușoare, se constată numai o creștere excesivă a debitului cardiac la efort. O creștere semnificativă a debitului cardiac în repaus apare cînd nivelul hemoglobinei atinge circa 7 g% și al hematocritului 25%. Răspunsul cardiovascular este dependent însă și de alți factori, printre care rapiditatea instalării anemiei și starea funcțională a inimii sînt cei mai importanți. Mărirea debitului cardiac poate fi privită ca un mecanism compensator menit să asigure o oxigenare satisfăcătoare a țesuturilor periferice în condițiile scăderii capacității de transport a sîngelui. Creșterile de debit sînt mai puțin importante decît ar lăsa-o să se prevadă gradul anemiei, deoarece intervin și mecanismele compensatorii, ca devierea la dreapta a curbei de disociere a oxihemoglobinei cu eliberarea unei cantități crescute de O_2 la țesuturi. Modificarea este indusă de alcaloză, deoarece HHb este mai alcalină decît O_2 Hb. Alcaloza produce creșterea producției de difosfoglicerat care reduc afinitatea pentru O_2 a eritrocitului.

În anemie, mărirea debitului cardiac este în esență un fenomen secundar, determinat de scăderea postsarcinii ventriculare. Aceasta se realizează prin două mecanisme. Primul dintre ele este particular celor mai multe sindroame anemice și anume scăderea vîscozității sanguine. Importanța acestui factor a fost amplu dovedită experimental. Astfel, dacă se realizează la cîini anemie acută și se administrează în schimb dextran cu greutate moleculară mică (70 000), debitul cardiac crește de circa 2 ori mai mult decît dacă dextranul administrat are greutate moleculară mare (500 000) (9, 10, 11). Concluzii asemănătoare rezultă din comparația dintre methemoglobinemia și anemia experimentală (22). De asemenea, în anemiile cu vîscozitate sanguină crescută — ca mielomul multiplu sau sicklemie — debitul cardiac crește puțin în raport cu severitatea anemiei.

Oricît de mare ar fi importanța reducerii vîscozității sanguine, ea nu constituie singura cauză a scăderii postsarcinii ventriculare și a creșterii debitului cardiac. Se produce și o arteriolodilatație dependentă de un dublu mecanism: a) hipoxia tisulară duce la creșterea nivelurilor locale de metaboliți vasodilatatori; b) se produc reflexe vegetative cu punct de plecare tisular, declanșate probabil tot de hipoxie.

Este verosimil ca un alt mecanism important, redistribuția debitului cardiac, să fie mediată tot prin sistemul simpatic. Astfel se produc, îndeosebi în efort, dar în anemiile severe și în repaus, o scădere a rezistențelor vasculare coronariene și musculare și o creștere a celor mezenterice și renale.

Modificările performanței ventriculului stîng în anemie au fost puțin studiate. Determinarea fazelor sistolei cardiace au arătat în anemii severe compensate cardiac scăderea fazei preejecționale și creșterea timpului de ejecție ventricular stîng, cu scăderea raportului dintre ele. Modificări opuse apar cînd se instalează insuficiența cardiacă.

Principalele complicații cardiocirculatorii ale anemiei cronice sînt insuficiența cardiacă și angina pectorală cu accese repetate. În cele mai multe cazuri, este vorba de bolnavii cu o cardiopatie cunoscută sau și mai frecvent ocultă, în special cardiopatie ischemică cronică. Insuficiența

Scanned with OKEN Scanner

cardiacă apare rar, la nivelurile de hemoglobină mai mari de 5 g%, dar tinerii tolerează și niveluri de 3 g%. Anemiile grave pot determina insuficiență cardiacă și pe cord indemn, chiar la sugari.

Instalarea insuficienței cardiace duce la o reducere a debitului cardiac în raport cu valorile anterioare, dar acesta rămîne totuși crescut față de normal, cum este caracteristic pentru insuficiența cardiacă cu debit crescut. Chiar la bolnavii decompensați, timpul de circulație poate fi scăzut sau normal. În viciile mecanice creșterea debitului cardiac duce la o agravare a consecințelor hemodinamice ale bolii.

Mecanismul exact al apariției disfuncției miocardice în anemii este neprecizat. Un factor comun este reprezentat de anoxia miocardică, instalată sau agravată, cu toată creșterea debitului coronarian. În diverse tipuri de anemii intervin mecanisme multiple: hemosideroza cardiacă în talasemie, anemii sideroacrestice, anemii aplastice. Importanța sideropeniei și a carenței de vitamina B 12 în alterarea metabolismului miocardic nu este precizată, dar nu pare exclusă.

În instalarea retenției hidrosaline în insuficiența cardiacă din anemii, vasoconstricția renală joacă probabil un rol declanșator.

TABLOU CLINIC

Anemia severă este ușor de recunoscut clinic din cauza palorii. Simptomele ca: dispneea de efort, palpitațiile, fatigabilitatea, edemele membrelor inferioare, hepatomegalia pot depinde de boala cauzală și nu permit afirmarea insuficienței cardiace. Chiar în decompensările globale, cianoza nu apare. Anemia precipită adeseori crizele anginoase la coronarieni.

Semnele obiective sînt cele ale sindromului circulator hiperkinetic tipic. Tahicardia este constantă, dar moderată și arareori în repaus depășește 100—110/min. Suflurile sistolice cardiace funcționale sînt uneori intense (sufluri anemice) ca și suflurile venoase continue cervicale.

Examenul radiologic al cordului este de obicei normal. *Electrocardiograma* poate arăta modificări nespecifice ST-T, adesea reversibile. *Ecocardiograma* poate obiectiva o ușoară mărire a cavităților cardiace și creșterea amplitudinii excursiilor pereților ventriculari. Fracția de ejecție ventriculară este normală.

DIAGNOSTIC

Diagnosticul insuficienței cardiace nu este întotdeauna ușor. Apariția ortopneei, a edemului pulmonar, a hepatomegaliei de stază, cardiomegalia, creșterea presiunii venoase periferice, turgescența jugularelor orientează diagnosticul. Insuficiența apare de obicei în anemiile cu Ht<15% sau între 15 și 20%, dacă se asociază alți factori (anastomoză sau șunt pentru dializă renală, hipertiroidism).

TRATAMENT

În insuficiența cardiacă prin anemie, însoțită sau nu de cardiopatie organică, intervenția terapeutică trebuie făcută de urgență.

Scanned with OKEN Scanner

Prima etapă o constituie diagnosticul corect al tipului și cauzei anemiei. Examenul clinic amănunțit și explorările hematologice uzuale, inclusiv studiul măduvei osoase, sînt cel mai deseori lămuritoare.

Administrarea digitalicelor este utilă. Transfuziile de sînge total, dar mai ales de masă eritrocitară, sînt absolut indicate sub o urmărire atentă, în caz de insuficiență cardiacă, angină pectarală repetată sau manifestările de ischemie cerebrală. Din experiența noastră sînt de obicei bine tolerate dacă ritmul transfuziei este lent. Unii autori recomandă monitorizarea hemodinamică în timpul transfuziei, dar aceasta constituie o măsură de excepție. Adesea dispneea și tahicardia se reduc imediat după transfuzie. În cursul transfuziei există riscul real al precipitării edemului pulmonar acut, dar administrarea de furosemid intravenos (40—80 mg) poate evita acest accident. După corectarea anemiei, sindromul circulator hiperkinetic se vindecă, bolnavul se compensează, iar tratamentul tonicardic și diuretic în continuare devine inutil. Îndeosebi în anemiile hemolitice dobîndite trebuie luate toate măsurile spre a se evita accidentele transfuzionale. În anemiile curabile (megaloblastice, feriprive), numărul transfuziilor sanguine trebuie redus la minimumul necesar, orientîndu-ne nu atît după datele hematologice, cît după compensarea cardiacă, spre a se reduce riscul accidentelor posttransfuzionale (hemoliză, hepatită virală etc.). Anemiile chiar moderate (Hb de circa 8 g) trebuie depistate și tratate corect la cardiaci, uneori obținîndu-se ameliorări nesperate în reducerea insuficienței cardiace sau a manifestărilor de cardiopatie ischemică.

FISTULELE ARTERIOVENOASE

Fistula arteriovenoasă corespunde uneia sau mai multor comunicații patologice directe și permanente între artere și vene, cu scurtcircuitarea patului capilar. Boala are manifestări locale variate și, dacă fistula are un debit mare și/sau este apropiată de inimă, poate produce un sindrom circulator hiperkinetic, prin scăderea rezistențelor periferice și creșterea secundară a debitului cardiac. Instalarea insuficienței cardiace cu debit crescut este posibilă.

Etiologic, se descriu fistule arteriovenoase congenitale și dobîndite. Cele dobîndite pot fi: posttraumatice, spontane și iatrogene (accidentale sau instituite deliberat la bolnavii dializați renal).

Fistulele arteriovenoase pulmonare au alte manifestări clinice, iar sindromul circulator hiperkinetic nu apare în acestea sau survine cu totul excepțional.

Fistulele arteriovenoase dobîndite. Etiologie. Cele mai comune sînt fistulele arteriovenoase posttraumatice, consecința unei plăgi provocate de gloanțe, schije, loviturii de cuțit, cioburi de sticlă. Localizarea cea mai comună este la membre, îndeosebi la coapsă. Ele survin mai ales după plăgi de război.

Fistulele arteriovenoase dobîndite spontane sînt excepționale; exemplele clasice sînt ale anevrismului aortei abdominale deschis în cava inferioară și cea din tumora Wilms a rinichiului la copii. Fistulele iatro-

Scanned with OKEN Scanner

gene postoperatorii sînt citate după intervenţii ca: nefrectomie, hernie de disc, colecistectomie, histerectomie, sau chiar după toracenteză. Apariţia după flebotomie pare a ţine de domeniul istoriei medicinei.

Aspectele **morfopatologice**, sînt diferite, variind de la o comunicaţie simplă (flebarteria), la apariţia unui anevrism arterial sau/şi intervenoarterial de unde şi denumirea mai veche de anevrism arteriovenos.

Fiziopatologie. Fistulele arteriovenoase produc manifestări hemodinamice similare, chiar dacă expresia lor clinică este de o extremă varietate.

Comunicarea directă între arteră şi venă determină un şunt continuu dinspre arteră spre venă, conform diferenţelor presionale. Aceasta duce la creşterea presiunii venoase regionale, la pulsatilitatea fluxului venos şi la apariţia manifestărilor de insuficienţă venoasă cronică. Debitul arterial scade distal de fistulă, determinînd un sindrom de ischemie periferică de obicei compensat, chiar în exces, prin dezvoltarea circulaţiei colaterale.

Răsunetul hemodinamic general este cu atît mai mare cu cît fistula are un debit mai mare şi cu cît este mai apropiată de inimă, prin scurtarea circuitului parcurs, de către debitul şuntat. Consecinţa directă a fistulei este scăderea rezistenţelor periferice, cu creşterea consecutivă a debitului cardiac şi apariţia sindromului circulator hiperkinetic tipic. În final se poate instala insuficienţa cardiacă cu debit crescut, refractară la măsurile terapeutice convenţionale.

Tabloul clinic. Manifestările locale. Tulburările funcţionale se suprapun peste cele ale insuficienţei venoase cronice cînd fistulele sînt localizate la membre. Temperatura locală este crescută de partea bolnavă, în raport cu cea sănătoasă, diferenţă care devine mai manifestă într-o încăpere rece. Vechile cicatrici trebuie examinate cu atenţie. Semnele majore sînt freamătul şi suflul continuu, care percepute pe membre sau abdomen sînt patognomonice. Uneori se palpează formaţiunea pulsatilă a „anevrismului". Perceput la gît sau torace suflul impune un diagnostic diferenţial atent.

Ocluzia manuală a fistulei duce la rărirea pulsului, semnul lui Branham, cu creşterea concomitentă a tensiunii arteriale (I. Nanu şi col., 1922). Ocluzia digitală a fistulei sau a arterei în porţiunea proximală precum şi a venei, proximal şi distal de fistulă, duc la dispariţia freamătului şi suflului (semnul Terrier), dacă din segmentul venos nu pleacă o colaterală.

La membrul respectiv apar semne de insuficienţă venoasă cronică. Varicele, care pot fi pulsatile, şi ulcerul vericos, au o localizare atipică, apărînd chiar la membrul superior. Concomitent pot să apară manifestări de ischemie periferică cronică a membrului afectat. Alteori circulaţia colaterală este chiar excesivă şi la copii membrul creşte mai mult decît cel sănătos (25).

Semnele cardiace sînt cele ale sindromului hiperkinetic tipic. Insuficienţa cardiacă cu deosebit crescut poate surveni uneori la ani sau mai multe decenii de la accident. O insuficienţă cardiacă refractară cu semne de mărire a debitului cardiac trebuie să incite la căutarea unei fistule arteriovenoase, în special în cazul vechilor plăgi de război. Excep-

Scanned with OKEN Scanner

ţional, poate să survină o endarterită bacteriană cu determinări valvulare cardiace secundare.

Fistulele prin anevrism aortic rupt în cava inferioară evoluează dramatic. Se percepe masa abdominală pulsatilă deasupra căreia se ascultă suflul continuu. Cele determinate de tumorile Wilms la copil, care ajung la debite foarte mari, au un pronostic infaust.

Examenul decisiv pentru toate cazurile de fistulă arteriovenoasă este arteriografia.

Tratamentul chirurgical este indicat pentru profilaxia endarteritei septice, insuficienţei venoase şi a insuficienţei cardiace. În insuficienţa cardiacă instalată, tratamentul chirurgical al fistulei poate salva viaţa bolnavului.

Fistulele arteriovenoase congenitale. Fistulele constau în comunicaţii arteriovenoase, de obicei multiple, amintind structura capilară embrionară. Se constituie canalele intertronculare sau anevrisme cirsoide: formaţiuni pulsatile, cu aspect de ghem de rîme, asupra cărora se percepe un freamăt şi un suflu continuu cu accentuare sistolică.

Localizările cele mai obişnuite sînt în vasele: cerebrale, cervicale, ale peretelui toracic, coronariene şi hepatice (23). Adeseori coexistă angioame cutanate sau o telangiectazie hemoragică ereditară Rendu-Osler.

Uneori se constituie un sindrom circulator hiperkinetic sau o insuficienţă cardiacă cu debit crescut.

Examenul arteriografic este întotdeauna necesar, nu atît pentru formularea diagnosticului — care poate fi clinic evident — cît pentru precizarea vaselor interesate, a numărului şi localizării fistulelor şi a altor amănunte anatomice.

Tratamentul chirurgical este dificil din cauza complexităţii leziunii. Uneori intervenţia trebuie să se rezume la rezultate incomplete. Ligaturile arterelor aferente dau unele rezultate. Embolizarea cu microsfere prin cateter poate constitui o soluţie în cazurile inoperabile (6).

CARDIOPATIA BERI-BERICĂ

Boala beri-beri rezultă din carenţa severă de vitamina B_1 (tiamină) şi este frecvent întîlnită în zonele în care alimentaţia este compusă aproape exclusiv din orez decorticat sau manioc: Asia de Sud-Est şi unele zone ale Americii de Sud. În Europa şi America de Nord este excepţională, survenind mai mult la alcoolici cu regim alimentar exclusiv glucidic sau la dializaţi.

Fiziopatologie. Vitamina B1 intervine în metabolismul glucidic ca tiamindifosfat, coenzimă care scindează legăturile C—C. În principal, ea determină decarboxilarea oxidativă a alfacetoacizilor (piruvat şi alfacetaglutarat) şi intervine în procesul de transketolare al şuntului pentozofosfat. Trifosfatul de tiamină leagă difosfatul de tiamină de apoenzime (24, 31).

Lipsa cocarboxilazei în miocard afectează metabolizarea glucidelor în acid citric şi a acizilor graşi, ceea ce duce la scăderea producţiei de

Scanned with OKEN Scanner

energie miocardică. Se constituie o adevărată cardiomiopatie beri-berică cu leziuni destul de caracteristice.

Manifestările cardiovasculare se datoresc vasodilatației periferice produsă de deschiderea șunturilor metarteriolare care are ca efect apariția unui sindrom hiperkinetic, a afectării miocardului ventriculare și retenția de sodiu și apă. Sindromul hiperkinetic poate crește travaliul ventricular în așa măsură încît cu timpul se dezvoltă insuficiență cardiacă.

Tablou clinic. Clinic, există două forme de beri-beri: „uscată" cu predominanța polineuropatiei și a atrofiilor muscular și „umedă". Cardiopatia se întîlnește aproape exclusiv în forma umedă. Ea este deosebit de gravă în tipul fulminant *(Shoshin beri-beri)* ce evoluează cu colaps și edem pulmonar acut.

Forma „umedă" de beri-beri evoluează cu edeme, cardiomegalie, insuficiență cardiacă globală cu debit crescut (1).

Modificările electrocardiografice: macro- sau microvoltaj QRS, determinări ST-T primare sînt necaracteristice.

În beri-beri exotic, examenul general sugerează de obicei o stare de nutriție bună, dar în Europa și S.U.A. adeseori coexistă: pelagră, glosită, anemii carențiale, ciroză nutrițională.

Cateterismul cardiac relevă tulburările hemodinamice caracteristice sindromului hiperkinetic și disfuncției miocardice, dar nu dă informații de importanță etiologică.

Diagnosticul este bazat pe criteriile lui Blakenhorn (4): regim deficient de tiamină cu durată mai mare de 3 luni, lipsa unei alte cardiopatii, presiune venoasă sistemică crescută, edeme, cardiomegalie, modificări ECG necaracteristice, polineuropatie sau pelagră, răspuns prompt la administrarea de vitamina B_1 (uneori ameliorare în 1—2 zile), leziuni anatomice corespunzătoare. Carența altor vitamine din grupul B (pelagra, ariboflavinoza, carența de piridoxină) creează suspiciunea unui deficit latent de vitamina B_1, important îndeosebi la cardiacii alcoolici.

Ca test biologic, este citat scăderea tiaminemiei cu retenție excesivă a vitaminei B_1 administrate. Nivelurile transketolazei serice sînt crescute, dar ale transketolazei eritrocitare și îndeosebi leucocitare sînt scăzute. Cel mai fiabil test ar fi creșterea transketolazei eritrocitare *in vitro* prin adăugare de tiamindifosfat (efectul TPP). Creșterea cu mai mult de 15% traduce un deficit latent de tiamină și cu 25% sau mai mult este caracteristică pentru beri-beri.

Diagnosticul de cardiopatie beri-berică este confirmat de ameliorarea spectaculară după administrarea de vitamina B_1: scăderea frecvenței cardiace, criză poliurică, reducerea cardiomegaliei și mai lent a modificărilor ECG.

Tratamentul. Se bazează pe administrarea de vitamină B1, de preferință parenteral (50 mg tiamină i.m., 5—7 zile, apoi 10 mg/zi per os), asociată cu celelalte vitamine din grupul B. Asocierea digitalicelor și diureticelor este utilă, dar cea a vasodilatatoarelor contraindicată, deoarece există deja o vasodilatație maximală. Ocazional, în cardiopatiile organice de altă cauză, îndeosebi alcoolice, tratamentul tiaminic produce ameliorări importante, corectînd o carență subclinică.

Scanned with OKEN Scanner

BOALA PAGET A OASELOR

Se poate însoți de un sindrom circulator hiperkinetic (18, 21, 28) dacă interesarea osoasă este extinsă și boala activă, cu fosfataza alcalină crescută.

Fiziopatologie. Creșterea debitului cardiac este atribuită măririi vascularizației osoase și periostale și posibil a țesuturilor moi suprajacente zonelor interesate ale scheletului (26). Creșterea debitului cardiac este modestă, fiind adesea evidentă numai la efort.

Tabloul clinic. Semnele cardiovasculare sînt ale sindromului circulator hiperkinetic.

Diagnosticul. Este de obicei ușor datorită deformărilor scheletice caracteristice, apărute la un vîrstnic sau bătrîn. Modificările radiologice și creșterea fosfatazei alcaline confirmă diagnosticul.

Tratamentul, cu calcitonină și etidronat disodic are eficiență și asupra semnelor cardiace, inclusiv asupra debitului cardiac crescut.

SINDROMUL FEBRIL

Ascensiunile importante ale temperaturii corpului din condițiile cu febră ridicată, prin creșterea metabolismului și vasodilatația periferică, produc scăderi ale rezistențelor periferice și creșterea debitului cardiac. În condițiile unei inimi indemne, sindromul febril nu duce la insuficiență cardiacă, dar aceasta poate fi precipitată sau agravată cînd coexistă o cardiopatie organică sau a miocardită acută.

ALTE CONDIȚII PATOLOGICE CU DEBIT CARDIAC CRESCUT

Insuficiența renală cronică. În insuficiența renală cronică, debitul cardiac este adeseori crescut ca o consecință a anemiei și eventual a fistulei sau șuntului arteriovenos instalat pentru dializă. Intervenția ambelor mecanisme face ca sindromul hiperkinetic să se instaleze la grade moderate de anemie și șunturi arteriovenoase relativ mici, deși uneori acestea au debite impresionante, mai ales cînd sînt stabilite între vase mari (3, 8).

Uneori constricția chirurgicală a fistulei este necesară și eficace pentru reducerea debitului (2).

Insuficiența respiratorie cronică globală. Hipoxemia și hipercapnia la bolnavii cu BPCO, îndeosebi în tipul cu predominanța bronșitei cronice, pot determina ocazional un debit cardiac moderat crescut prin vasodilatație periferică. Electrocardiograma arată uneori aspecte de suprasolicitare diastolică ventriculară dreaptă.

Scanned with OKEN Scanner

Insuficiența hepatică. Îndeosebi la cirotici, dar și în insuficiențele hepatice acute, sindromul circulator hiperkinetic este frecvent datorită numeroaselor fistule arteriovasculare, uneori microscopice, hepatice, pulmonare, cutanate (steluțe vasculare), căi anastomotice portocave, portopulmonare etc. În producerea sindromului este probabilă intervenția unor substanțe vasoactive și hormonale (estrogeni) care nu mai sînt metabolizate de hepatocit.

Deteriorarea clinică este adesea asociată cu accentuarea sindromului circulator hiperdinamic (J. Galambos) și cu scăderea mai accentuată a diferenței A—V de O_2. Hemodinamica în insuficiența hepatică severă devine similară cu cea din șocul septic decompensat. Ameliorarea clinică este însoțită de întoarcerea spre normal a stării circulatorii. Insuficiența cardiacă în cirozele cu insuficiență hepatocelulară este însă extrem de rară, poate din cauza evoluției fatale a cirozei sau a reducerii importante a postsarcinii ventriculare.

Sindromul carcinoid poate duce la instalarea unui sindrom circulator hiperkinetic prin creșterea nivelurilor serotoninei care produce vasodilatație periferică și are acțiune inotrop pozitivă directă. Creșterea circulației în metastaze și valvulopatiile cordului drept pot favoriza instalarea insuficienței cardiace.

Sindromul circulator hiperkinetic a mai fost citat în *boala Albright*, în care vasele din oasele lezate acționează ca niște microfistule arteriovenoase, și în unele boli cutanate ca: *eritrodermii, psoriasis, dermatita exfoliativă* (27).

În *obezitate*, debitul cardiac crește proporțional cu masa corporală.

Creșterea debitului cardiac se constată și în *policitemia vera*, dar postsarcina este crescută prin creșterea vîscozității sîngelui.

STĂRI FIZIOLOGICE CU DEBIT CARDIAC CRESCUT

Expunerea la căldură umedă în zilele de caniculă duce la creșteri importante de debit cardiac (43% după Burch și colab.). Debitul cardiac crește paralel cu nevoile metabolice prin *expunerea la frig*.

Sarcina este cea mai importantă condiție fiziologică cu debit cardiac crescut. În cursul ei apare un sindrom circulator hiperkinetic tipic ale cărui semne cardiace și vasculare pot crea dificultăți de diagnostic diferențial. Se produce scăderea rezistenței periferice și creșterea debitului cardiac. Scăderea impedanței la ejecție a ventriculului stîng este numai în parte determinată de circulația placentară, care ar acționa ca un anevrism arteriovenos, intervenind probabil și vasodilatația periferică (condiționată hormonal?) și scăderea vîscozității sîngelui.

Sarcina nu duce la insuficiență cardiacă pe cord indemn, dar o poate declanșa la o bolnavă valvulară sau cu o cardiopatie congenitală. Uneori ea revelează o cardiomiopatie peripartum (vezi capitolul „Cordul și sarcina").

Scanned with OKEN Scanner

Acțiuni farmacologice. Medicamentele vasodilatatoare, îndeosebi cele cu acțiune arteriolară, administrate în doze mari, mai ales parenteral, pot determina un sindrom circulator hiperkinetic tranzitoriu evident clinic. Creșteri exagerate de debit sînt ocazional realizate și cînd drogurile se administrează pentru tratamentul insuficienței cardiace.

BIBLIOGRAFIE SELECTIVĂ

1. AKBARIAN M., YANKOPOULOS N. A., ABELMANN W. N. — Am. J. Med., 1966, *41*, 1966.
2. ANDERSON C. B., GRACE M. A. — Surgery, 1975, *78*, 552.
3. ANDERSON C. B., CODD J. R., GRAFF R. A., GRACE M. A., HARTER H. R., NEWTON W. I. — Arch. Intern. Med., 1976, *136*, 292.
4. BANERJEE S. K., FINK I. I., MORKIN E. — Circ. Res., 1976, *39*, 319.
5. BLANKENHORN M. A. — Circulation, 1955: *II*, 288.
6. COEL M. N., ALKSNE J. F. — Vasc. Surg., *1978*, 2, 336.
7. DANIELS G. H. — Thyroid pathophysiology. În: L. H. Smith Jr., S. O. Thier: „Pathophysiology". W. B. Saunders, Philadelphia, London etc., 1985.
8. FELLNER SUSAN K. — The heart in chronic renal failure. În: E. Braunwald: „Heart disease a text book of cardiovascular medicine. W. B. Saunders, Philadelphia, Londra, Toronto, 1980.
9. FOWLER N. O., HOLMES J. C. — J. Appl. Physiol., 1971, *31*, 260.
10. FOWLER N. O., HOLMES J. C. — J Appl. Physiol., 1975, 39, 453.
11. FOWLER H. C. — High-cardiac-output states. În: J. Willis Hurst (edit.): „The heart, arteries and veins, Ediția VI-a, McGraw-Hill, New York, St. Louis, 1986.
12. GORLIN R. — J. Am. Med. Ass., 1962, *1982*, 823.
13. GROSSMAN W., BRAUNWALD E. — High cardiac autput states. În: E. Braunwald: „Heart disease. A textbook of cardiovascular medicine", W. B. Saunders Co., Philadelphia, Londra, Toronto, 1980.
14. IBRAHIM M. M., TARAZI R. C., DUSTAN H. P. — Am. I. Cardiol., 1975, 35, 667.
15. INGBAR S. H. — The thyroid gland. În: J. D. Wilson; O. W. Foster: William's textbook of endocrinology", W. B. Saunders, Philadelphia, Londra, 1985.
16. KALTENBACH M. — Die Belastunguntersuchung von Herzkranken, Morgen Grossdrukerei und Verlag G.m.b.H., Mannheim, 1974.
17. KAPLAN S. — The effects of anemia on the heart and circulation. În: H. Watson: „Pediatric cardiology", Lloyd-Luke (Medical Books Ltd., Londra, 1968).
18. LEQUIME J., DENOLIN H. — Circulation, 1955, *12*, 215.
19. LIEN E., AANDERSUD S. — Acta, Med. Scand., 1982, *211*, 265.
20. LORI M. — Das hyperkinetische Herzsyndrom und seine Beziehung zur arteriellen Hypertonie. În: R. Baumann, H. Dutz, S. Nitzschkoff: Arterielle hypertonie, Akademie Verlag, Berlin, 1981.
21. McINTOSH H. D., MILLER D. E., GLEASON W. L., GOLDNER J. BL. — Am. J. Med., 1962, *32*, 393.
22. MURRAY J. F., ESCOBAR E. — I. Appl. Physiol., 1968, 25, 594.
23. QUERO IIEMENEZ M., ACERTE GUILLEN F., CASTRO GUSSONI M. C. — Arteriovenous fistulas. În: A. J. Moss., F. H. Adams, G. C. Emmanouilides: „Heart disease, infants, children, and adolescents", Ediția a II-a, Williams and Wilkins Co., Baltimore, 1977.
24. POPA ELENA — Vitamina B (tiamina). În: R. Păun, Medicină internă. Boli de metabolism și nutriție, R. Păun (red.), Ed. Medicală, București, 1986.
25. POPESCU P., IOAN AL. — Anevrismul arteriovenos. În: Cardiologie. B. Theodorescu și C. Păunescu (red.), Ed. Medicală, București, 1963.

Scanned with OKEN Scanner

26. RHODES B. A., GRAYSON M. D., HAMILTON C. R. Jr., WHITE R. I. Jr., GIORGIANA F. A. J., WAGNER H. N. Jr. — N. Engl. J. Med., 1972, 287, 686.
27. SHUSTER S. — Lancet, 1963, 1, 13.
28. ROSENTHAL D. S., BRAUNWALD E. — Hematologic-oncologic disorders and heart disease. În: „Heart disease. A textbook of cardiovascular medicine, E. Braunwald, W. B. Saunders, Philadelphia, Londra, Toronto, 1980.
29. URSU H. I. — Hipertiroidismul la vîrstnici, Edit. Med., București, 1987.
30. WOODHAUSE M. I. Y., CROSLIE W. A., MOHAMEDALLY S. M. — Brit. med. I., 1975, 4; 686.
31. WHITTEMORE RUTH, CADDELL JOAN L. — Metabolic and nutritional disease. În: A. I. Moss, F. H. Adams, A. C. Emmanouilides, „Heart disease, infants, children and adolescents". Ediția a II-a, Williams and Wilkins Co., Baltimore, 1977.

Scanned with OKEN Scanner

ISBN 973-39-0212-8
ISBN 973-39-0029-X
ISBN 973-39-0030-3

Redactor de carte: PROF. DR. L. GHERASIM
Tehnoredactor: MIHAI ŞTEFĂNACHE

BUN DE TIPAR: 10.XI.1992.
FORMATUL: 16/70×100.
HÎRTIE: Scris I A 70×100/56.
COLI TIPAR: 44.

Tiparul executat sub comanda nr. 178/1992,
la Imprimeria de Vest, Oradea,
str. Mareşal Ion Antonescu nr. 105.
România

Scanned with OKEN Scanner